

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
UND INTENSIVTHERAPIE
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

Direktorin: Prof. Dr. med. Gabriele Nöldge-Schomburg

Epidemiologie der schweren Sepsis und des septischen Schocks im Bereich
der anästhesiologischen und internistischen Intensivstationen des
Universitätsklinikums Rostock
im Kalenderjahr 2007:

- Innerklinische Outcome-Untersuchungen im Vergleich zu nationalen und
internationalen Erhebungen -

INAUGURALDISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR DER MEDIZIN
DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

vorgelegt von
Maria Twardzik, geboren am 12.05.1980 in Brandenburg an der Havel
aus Rostock

Rostock 2014

Dekan der Medizinischen Fakultät: Professor Dr. Emil Christian Reisinger

Tag der Einreichung: 11.03.2014

Tag der Verteidigung: 22.10.2014

Gutachter:

- 1. PD Dr. med. habil. Martin Sauer**
Universitätsmedizin Rostock
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Schillingallee 35
18057 Rostock
- 2. Prof. Dr. med. J. Christian Virchow**
Universitätsmedizin Rostock
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung Pneumologie und Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock
- 3. Prof. Dr. med. Gernot Marx**
Uniklinik RWTH Aachen
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Sepsis	1
1.2.	Prognosefaktoren der Sepsis.....	11
1.3.	Epidemiologie der Sepsis und gesundheitsökonomische Aspekte	15
2.	Ziele der Arbeit	22
3.	Patienten und Methodik.....	23
3.1.	Patienten	23
3.2.	Statistische Auswertung.....	28
3.3.	Literaturrecherche	28
4.	Ergebnisse.....	29
4.1.	Demografische Charakteristika	29
4.2.	Medizinische Charakteristika	30
4.2.1.	Letalität	33
4.2.2.	Grunderkrankungen	37
4.2.3.	Laborchemische Parameter.....	41
4.2.4.	Organdysfunktion und Organversagen	42
4.2.5.	Prognosefaktoren	51
4.2.6.	Mikrobiologische Parameter.....	56
4.2.7.	Risikofaktorenanalyse.....	62
5.	Diskussion	67
6.	Zusammenfassung	79
7.	Thesen	81
8.	Literaturverzeichnis	85
9.	Anhang.....	96
9.1.	Scores.....	96
9.2.	Patientenerfassungsbogen.....	98
9.3.	ICD-10 Codierungen	100
9.4.	Tabellenverzeichnis	101
9.5.	Abbildungsverzeichnis	103
10.	Danksagung	104

1. Einleitung

1.1. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Sepsis

Das Krankheitsbild der Sepsis stellt noch immer eine große Herausforderung der gegenwärtigen Medizin dar. In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 110.000 Menschen an einer Sepsis, ca. 40.000 der Betroffenen versterben [1]. Die Pathophysiologie der Sepsis ist vielschichtig und wird weiterhin intensiv untersucht. Die bereits gewonnenen Erkenntnisse haben zu einem deutlich besseren Verständnis des komplexen Krankheitsbildes der Sepsis und ihrer Entstehung beigetragen, und schaffen so die Grundlage für neue potenzielle Therapieansätze.

Der Ausgangspunkt aller bei einer Sepsis pathophysiologisch ablaufender Prozesse ist eine Infektion. Dabei gelangen Mikroorganismen oder ihre Toxine in die Blutbahn, was in der Folge eine inflammatorische Wirtsreaktion auslöst, die sich als SIRS („systemic inflammatory response syndrome“) manifestiert und zu Multiorganversagen und Tod führen kann [2].

Man nimmt heute an, dass diese inflammatorische Reaktion zweiphasig abläuft, mit einer initialen proinflammatorischen, Th-1(Typ1-T-Helferzellen)-dominierten, und einer späteren immunparalytischen bzw. antiinflammatorischen („compensatory antiinflammatory response syndrome“ /CARS) Th-2(Typ2-T-Helferzellen)-dominierten Phase [2, 3, 4].

Das folgende Schema gibt einen vereinfachten Überblick zur Sepsispathogenese.

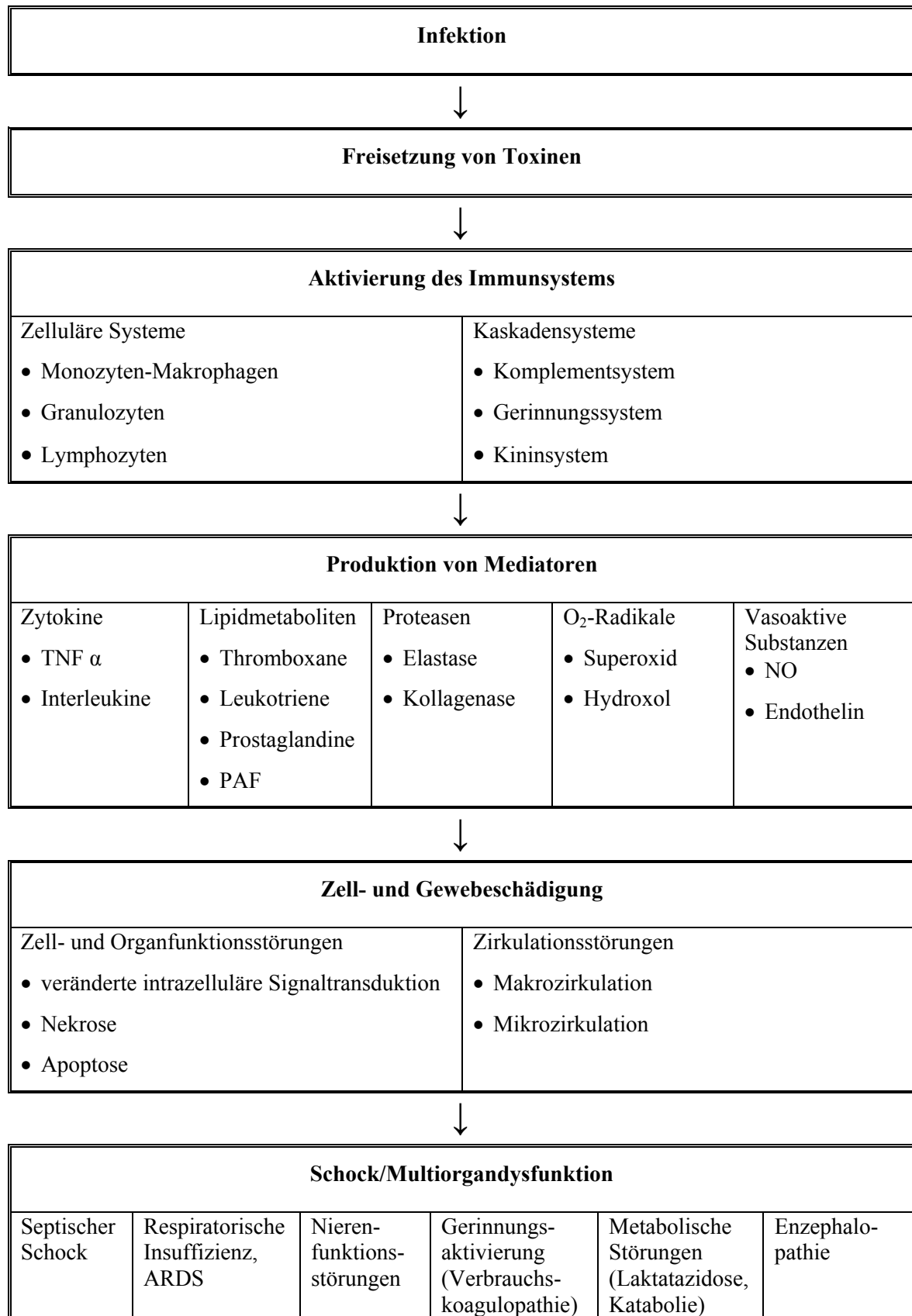


Abb. 1 Schematische Darstellung zur Pathogenese der Sepsis (modifiziert nach [2])

TNF α : Tumornekrosefaktor α ; PAF: Plättchenaktivierender Faktor; NO: Stickstoffmonoxid; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

Die Immunantwort wird durch spezifische mikrobielle Moleküle (z.B. Bestandteile der bakteriellen Zellwand, Exotoxine, bakterielle DNA, virale RNA), den „pathogen associated molecular patterns“ (PAMP) ausgelöst. Diese werden im Wirtsorganismus durch eine Gruppe von Proteinen, den „pattern-recognition proteins“(PPR), auf oder in immunkompetenten Zellen erkannt, die eine Wirtsantwort initiieren können [2, 3, 4]. Unter den PPR spielen beim Menschen die „Toll – like receptors“(TLR) eine zentrale Rolle [2, 3, 4]. Bei gramnegativen Infektionen werden Endotoxine als auslösendes Agens im Plasma an das Lipopolysaccharid - bindende Protein gebunden. Durch die Bindung dieses Komplexes an den CD 14-Rezeptor und an TLR 4 wird die Inflammation induziert. Beide Mechanismen wirken über eine intrazelluläre Aktivierung von Signaltransduktionskaskaden, die zur Aktivierung des nukleären Faktors κ -B (NF κ -B) führen. Dieser wiederum initiiert im Zellkern die Transkription von Zytokinen, wie TNF α oder IL 6, und anderen proinflammatorischen Mediatoren [2, 4]. Bei grampositiven Infektionen ist TLR 2 und ebenfalls der CD14-Rezeptor an der Erkennung beteiligt, der pathophysiologische Ablauf ist ähnlich [2, 4]. Die PRP von Parasiten, Viren und Pilzen sind bisher weniger gut erforscht und die Signaltransduktionswege nur teilweise bekannt [2, 4].

TNF α und IL 1 als proinflammatorische Alarmzytokine werden innerhalb der ersten Stunden nach Infektion von aktivierten Makrophagen und CD4-T-Zellen ausgeschüttet. Diese primären Mediatoren induzieren die Synthese weiterer Zytokine und sekundärer Mediatoren, wie IL 6, -8, -10, und HMGB (High-mobility group box 1 protein), und wirken dadurch signalverstärkend [2, 3, 4]. Ebenso können die proinflammatorischen Mediatoren multiple Wirkungen auf Kaskadensysteme, wie Gerinnungs-, Komplement- und Kallikrein/Kinin-System, sowie auf Endorgane, wie Lunge, Herz, Niere, oder auf das Hepatosplanchnikusgebiet haben. Als Folge der Mediatorwirkung kommt es u. a. zu einer endothelialen Dysfunktion mit Perfusionsstörungen und zu einem gestörten Gleichgewicht des Gerinnungssystems, mit Überwiegen der prokoagulatorischen Aktivität. Beides führt zu einer Gewebhypoxie und infolge dessen zur Zellschädigung bzw. zu Zelluntergang [2, 4]. Neben der hypoxisch bedingten Nekrose kommt es auch zur Apoptose, die als Folge der Induktion einer Zytokinantwort, oder bei mitochondrialer Dysfunktion infolge Hypoxie beobachtet wird [2, 4].

Alle diese Mechanismen bewirken letztlich eine Zellschädigung und führen zu Multiorgandysfunktionen bzw. zum Multiorganversagen und Tod [2, 4].

Das frühe Erkennen der Sepsis in ihren unterschiedlichen Schweregraden stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar. Gerade die frühen Zeichen und

Symptome der Sepsis sind unspezifisch, und ein einfacher, verlässlicher Test für den Nachweis einer Sepsis ist noch nicht verfügbar. Dabei ist vor allem die frühe Diagnosestellung essenziell, um die Entwicklung einer Organdysfunktion durch einen rechtzeitigen Therapiebeginn mittels kausalen und supportiven Maßnahmen zu verhindern [5]. Kumar et al. zeigten in einer Studie von 2006 mit Patienten im septischem Schock, dass die Zeit bis zum Beginn einer antibiotischen Therapie signifikante Auswirkungen auf das Überleben hat. Mit jeder Stunde, die bis zum Beginn der antibiotischen Therapie verstrich, sank die Überlebenschance um 7,6% [6].

Die Definition der Sepsis hat sich im Laufe der Zeit erheblich verändert. Schottmüller beschrieb 1914, dass eine Sepsis dann vorliegt, wenn „sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ [7]. Diese erste Begriffsbeschreibung der Sepsis war also vorwiegend infektiologischer und klinischer Art. Unser heutiger Sepsisbegriff stellt hingegen die inflammatorische Wirtsreaktion und ihre Folgen in den Mittelpunkt. Der Nachweis einer Bakteriämie ist nicht mehr Voraussetzung für die Diagnosestellung.

In einer Konsensuskonferenz der Society of Critical Care Medicine (SCCM) und des American College of Chest Physicians (ACCP) wurden 1992 die noch heute gültigen Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock festgelegt (siehe Tab. 1) [8]. Demnach besteht eine schwere Sepsis bei dem gleichzeitigen Vorliegen von SIRS, Nachweis einer Infektion und Zeichen mindestens einer Organdysfunktion. Dabei kann der Infektionsnachweis mikrobiologisch oder klinisch, z.B. durch ein Röntgenbild des Thorax bei Verdacht auf Pneumonie, erbracht werden. Diese Kriterien und die genaue Abgrenzung der einzelnen Begriffe zueinander waren ein erster Schritt, die weltweit verbreiteten unterschiedlichen Sepsisdefinitionen zu ersetzen. Des Weiteren wurde durch die Nutzung dieser als Einschlusskriterium für klinische Studien, die wichtige Voraussetzung der Vergleichbarkeit der Studien untereinander geschaffen, was zuvor nur begrenzt möglich war. Für den klinischen Alltag hingegen wurden die SIRS - Kriterien wiederholt als zu unspezifisch und wenig hilfreich für die Diagnosestellung der Sepsis kritisiert [4, 9], da immerhin bei einem Großteil der Intensivpatienten ein SIRS vorliegt [9].

Daraufhin fand im Jahre 2001 eine Überarbeitung der Diagnosekriterien statt, in der die vier SIRS - Parameter Temperatur, Puls, Atemfrequenz und Leukozyten um weitere Sepsiszeichen bzw. Variablen der frühen Organdysfunktion ergänzt wurden [10].

Tab. 1 Definitionen der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz [nach 8]

Terminologie	Definition
SIRS	Systemische Entzündungsantwort auf ein breites Spektrum von schweren Ereignissen (Infektion, Gewebeschädigung, Zirkulationsstörung etc.) SIRS ist durch das Vorliegen von 2 oder mehr der folgenden Symptome charakterisiert: 1. Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C 2. Herzfrequenz > 90/min 3. Atemfrequenz > 20/min oder PaCO ₂ < 32 mmHg 4. Leukozytenzahl > 12000/μl, < 4000/μl oder > 10% Stabkernige im Differentialblutbild
Sepsis	Systemische, entzündliche Reaktion auf eine Infektion = SIRS und Nachweis einer Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis mit neu aufgetretenen Zeichen gestörter Organfunktion oder gestörter Organperfusion (z.B. Laktatacidose: Laktat > Normwert; Oligurie: Urinproduktion < 30 ml/h oder 0,5 ml kg/h, akute mentale Alteration) oder mit Hypotonie (RRsyst < 90 mmHg oder Abfall RRsyst um > 40 mmHg)
Septischer Schock	Kriterien der schweren Sepsis sowie zusätzlich Hypotonie (s.o.) trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution und nach Ausschluss anderer Gründe für einen Blutdruckabfall
Multiorganversagen (MODS)	Vorliegen von mehreren schweren Organfunktionsstörungen: Eine Homöostase kann ohne Interventionen nicht aufrechterhalten werden

Die Diagnose der Sepsis ergibt sich aus ihrer Definition, also zum einen aus dem Vorliegen der Diagnosekriterien, und zum anderen aus dem Nachweis einer Infektion. Bei einer schweren Sepsis müssen zusätzlich Zeichen mindestens einer Organdysfunktion erfüllt sein. In der aktuellen S-2k Leitlinie zur Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv -und Notfallmedizin (DIVI) von 2010 werden in Anlehnung an die Konsensuskonferenz von 1992 die in Tab. 2 wiedergegebenen Diagnosekriterien vorgeschlagen [11].

Tab. 2 Diagnosekriterien der S-2k Leitlinien der DSG und der DIVI [11]

I. Nachweis der Infektion Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. Systemic inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung ▪ Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$ ▪ Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) o. Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$) ▪ Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium. ▪ Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein. ▪ Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa} (\leq 75 \text{ mmHg})$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa} (\leq 250 \text{ mmHg})$ unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein. ▪ Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0.5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches. ▪ Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5\times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
Sepsis: Kriterien I und II, Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein-mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Des Weiteren wird zusätzlich der frühzeitige Nachweis von Procalcitonin (PCT) im Serum zum Ausschluss einer schweren Sepsis bzw. zur Sicherung der Diagnose empfohlen. Bei PCT - Konzentrationen $< 0,5 \text{ ng/ml}$ im Serum ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von $2,0 \text{ ng/ml}$ hingegen hochwahrscheinlich [11]. Für die Diagnose der Infektion wird bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis die Abnahme von Blutkulturen schnellstmöglich vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie empfohlen. Entsprechend des vermuteten Fokus sollte weiteres Material, wie Trachealsekret, Urin, Liquor oder ein Wundabstrich gewonnen werden [11].

Die Therapie der Sepsis setzt sich zusammen aus kausalen, supportiven und adjunktiven Maßnahmen. Neben der Einleitung dieser, spielt der zeitliche Aspekt dabei eine wesentliche Rolle. Die Therapie muss nach Diagnosestellung schnellstmöglich eingeleitet werden, um für die Patienten den höchsten Prognosegewinn zu erzielen. Das gilt insbesondere für die hämodynamische Stabilisierung und die antimikrobielle Therapie [5, 6, 12].

Die kausale Therapie umfasst die Fokussanierung und die Antibiotikatherapie. Die möglichst vollständige und frühzeitige Sanierung einer septischen Infektionsquelle durch chirurgische Intervention, Entfernung von Fremdkörpern oder Drainage von Abszessen, ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der Sepsis [11, 13]. Ebenso wie die Fokussanierung, hat die adäquate und frühzeitige intravenöse Antibiotikagabe eine entscheidende Bedeutung im Rahmen der komplexen Sepsistherapie [14]. Die Behandlung sollte so früh wie möglich, jedoch immer innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung begonnen werden [6, 12, 15, 16]. Die initiale Antibiotikatherapie sollte möglichst breit kalkuliert werden, um alle potenziellen Erreger abzudecken. Dabei sind das individuelle Risikoprofil des Patienten, vorangegangene Antibiotikatherapien und ITS-spezifische Resistenzmuster zu berücksichtigen [11, 17, 18]. Eine inadäquate Therapie ist mit höherer Morbidität und Letalität assoziiert [16, 19, 20, 21, 22]. In der nationalen Leitlinie wird empfohlen, ein Pseudomonas-wirksames Antibiotikum (z.B. Piperacillin), Dritt- bzw. Viertgenerations-Cephalosporine oder Carbapeneme unter Berücksichtigung lokaler Resistenzmuster einzusetzen [11]. Das initial gewählte antimikrobielle Regime sollte alle 48 bis 72 Stunden nach klinischen und mikrobiologischen Kriterien evaluiert und ggf. gezielt umgestellt werden, um eine optimale Therapie zu gewährleisten, sowie die Bildung von Superinfektionen und Resistenzen zu verhindern [11, 17]. Eine Therapiedauer länger als sieben bis zehn Tage ist nicht erforderlich. Falls eine Infektion nach klinischen oder mikrobiologischen Kriterien nicht bestätigt werden kann, sollte die antimikrobielle Therapie eingestellt werden [11].

Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock zeigen definitionsgemäß Zeichen mindestens einer Organdysfunktion. Häufig kommt es aber zur Fehlfunktion oder zum Ausfall mehrerer Organe. Die Fokussanierung und antibiotische Therapie allein sind daher nicht ausreichend um das Überleben des Patienten zu sichern. Die Stabilisierung und Aufrechterhaltung der Vital- und Organfunktionen als sogenannte supportive Therapie ist eine weitere Komponente der Sepsistherapie.

Die erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung ist die Volumensubstitution [11, 13]. Die Art des Volumenersatzes wird noch immer kontrovers diskutiert, es können initial sowohl Kristalloide als auch Kolloide gegeben werden [11, 23]. Lässt sich im Rahmen der hämodynamischen Stabilisierung mittels Volumen kein arterieller Mitteldruck über 65 mmHg erzielen, ist der Einsatz von Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl angezeigt [2, 11, 24]. Besteht zudem trotz adäquater Volumentherapie ein eingeschränktes Herzzeitvolumen, sollte als Mittel der ersten Wahl Dobutamin als

positiv-inotrope Substanz zur Anwendung kommen [11, 17, 24]. Auch bei der hämodynamischen Stabilisierung spielt der zeitliche Aspekt eine entscheidende Rolle. So konnte in einer Studie von Rivers et al. bei Patienten mit septischem Schock durch die Anwendung einer „early goal directed therapy“ (EGDT), ein deutlich besseres Überleben erzielt werden, als durch eine Standardtherapie [5]. Zielgrößen der therapeutischen Interventionen waren eine zentral-venöse Sauerstoffsättigung $\geq 70\%$, einen zentralen Venendruck (ZVD) von 8 – 12 mmHg, eine Diurese $> 0,5$ ml/kg KG/h und ein mittlerer Blutdruck ≥ 60 mmHg. Die Ergebnisse von Rivers et al. belegen die große Bedeutung einer möglichst frühzeitigen und standardisierten Kreislauftherapie im Rahmen der komplexen Sepsisbehandlung.

Die Wirksamkeit der Anwendung standardisierter Therapieprotokolle wurde durch weitere Untersuchungen bestätigt [25, 26]. Auch die Surviving Sepsis Campaign (SSC) und die DSG/DIVI empfehlen im Rahmen der Sepsistherapie das Abarbeiten sogenannter Sepsisbündel, um eine optimale und zeitgerechte Therapie des Patienten zu gewährleisten [11, 27]. Die Sepsisbündel bestehen aus einem „resuscitation bundle“ mit Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung innerhalb der ersten sechs Stunden nach Diagnosestellung, und einem „management bundle“ mit weiteren Maßnahmen. Durch konsequentes Umsetzen des „resuscitation bundle“ konnte in Studien ein Rückgang der Letalität erreicht werden [28, 29].

Ein akutes Nierenversagen (ANV) tritt im Rahmen der Sepsis mit einer Häufigkeit von 11 – 64 % auf [30], und ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Letalität der betroffenen Patienten [31]. Um die Entwicklung und Progression eines ANV zu verhindern, ist die Optimierung der systemischen Hämodynamik mit oben genannten Methoden die erste und wichtigste Maßnahme [11]. Kann dadurch keine Besserung der Nierenfunktion erzielt werden, ist ein Nierenersatzverfahren indiziert. Eine Reihe von Metaanalysen belegt die gleich gute Effektivität kontinuierlicher und intermittierender Nierenersatzverfahren [31, 33, 34]. Bei hämodynamisch instabilen Patienten wird jedoch ein kontinuierliches Verfahren empfohlen, da dieses besser verträglich ist und die Flüssigkeitsbilanzierung erleichtert [11, 23, 35].

Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock sollten mit adäquat hohen endexpiratorischen Druck (PEEP) beatmet werden. Indikationen sind schwere Tachypnoe (Atemfrequenz > 35 /min), muskuläre Erschöpfung, eingeschränkte Vigilanz und ein Sättigungsabfall $< 90\%$ trotz Sauerstoffinsufflation [11]. Bei Patienten mit ALI/ ARDS (Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome), was bei 33 – 46 % der septischen Patienten auftritt [36], wird eine Beatmung mit niedrigen

Atemzugvolumen (von 6 ml/kg Standardkörpergewicht) und einem Plateaudruck von $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ empfohlen [11]. Des Weiteren wird bei schweren Oxygenierungsstörungen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 88 \text{ mmHg}$) eine Bauchlagerung bzw. 135 Grad Seitenlage empfohlen [11], um die Oxygenierung zu verbessern [37]. Bei Patienten mit schweren ARDS führte diese Maßnahme zusätzlich zu einer Senkung der Letalität [37, 38].

Die adjunktive Therapie umfasst alle Maßnahmen die zusätzlich zur kausalen und supportiven Therapie zur Anwendung kommen. Die Gabe von Kortikosteroiden bei Patienten mit schwerer Sepsis wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Ergebnisse einer französischen Multicenterstudie zeigten für Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz im vasopressorrefraktären Schock eine erfolgreiche Schockbehandlung, sowie einen Rückgang der Sterblichkeit durch die Therapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison. Für das Gesamtkollektiv war dieser Effekt jedoch nicht nachweisbar [39]. In der 2008 veröffentlichten multizentrischen CORTICUS-Studie zeigte sich weder bei Patienten mit relativer Nebenniereninsuffizienz, noch im Gesamtkollektiv ein Rückgang der Letalität durch Substitution von niedrig dosiertem Hydrokortison [40]. Durch dieses Ergebnis wurde der Nutzen dieser Substanz zur Behandlung des septischen Schocks erneut in Frage gestellt. Laut SSC und nationaler Leitlinie sollte der Einsatz von niedrig dosiertem Hydrokortison (200 bis 300 mg/Tag) ausschließlich für Patienten mit therapierefraktären septischem Schock erwogen werden [11, 23].

Hyperglykämische Episoden sind bei kritisch kranken Patienten häufig [41] und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [42, 43]. Durch eine intensivierete Insulintherapie, mit welcher der Blutglukosespiegel auf Werte unter 110 mg/dl eingestellt wird, konnte in Studien mit kritisch kranken Patienten eine Senkung der Mortalität und der Komplikationsrate erreicht werden [43, 44]. In der VISEP-Studie mit Sepsispatienten zeigten sich hingegen keine günstigen Effekte einer intensivierten Insulintherapie auf die Morbidität oder Letalität der Patienten, jedoch traten vermehrt schwere Hypoglykämien auf [45]. Auch in der Nice – Sugar Studie mit kritischen kranken ITS-Patienten kam es im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie zu einer erhöhten Hypoglykämierate, eine Senkung der Morbidität war nicht nachweisbar. Aufgrund dieser Datenlage wird eine intensivierete Insulintherapie zur Senkung erhöhter Blutglukosespiegel für Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nicht empfohlen [11]. Erwogen werden kann eine intravenöse Insulintherapie bei Patienten mit einem Schwellenwert für Blutglukose von $>180 \text{ mg/dl}$ [11, 42].

Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock kommt es zu Störungen des Gerinnungssystems, bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung. Protein C und Antithrombin gehören zu den endogenen Antikoagulantien, die unter physiologischen Bedingungen der Hyperkoagulation entgegenwirken. Bei septischen Patienten sind die Protein C Spiegel jedoch erniedrigt, sodass die prokoagulatorische Aktivität überwiegt [17]. Diese pathophysiologische Grundlage führte zu dem viel versprechenden Ansatz rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (rhAPC) bei septischen Patienten einzusetzen, um der Hyperkoagulation und ihren Folgen entgegen zu wirken. Außerdem wirkt Protein C auch antiinflammatorisch. In der PROWESS - Studie konnte für Patienten mit schwerer Sepsis und hohem Sterberisiko eine signifikante Senkung der Letalität durch die Behandlung mit rhAPC erreicht werden [46]. Im Jahre 2011 wurden die Ergebnisse der PROWESS-SHOCK-Studie bekannt, die den primären Endpunkt der signifikanten Reduktion der 28-Tage Letalität in der rhAPC-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe verfehlten [47]. Daraufhin wurde Ende Oktober 2011 weltweit der Verkauf des Medikamentes eingestellt.

Das Spurenelement Selen ist bei kritisch Kranken und insbesondere bei Sepsispatienten stark erniedrigt [48, 49], was mit erhöhtem oxidativen Stress, schwerem Organversagen und höheren Mortalitätsraten einhergeht [49]. Hohe Selenspiegel dagegen sind assoziiert mit einem hohen Spiegel von Glutathionperoxidase, einem wichtigen Bestandteil des zellulären antioxidativen Schutzsystems des menschlichen Organismus [49]. Mehrere Studien mit jeweils kleinen Fallzahlen belegen eine Senkung der Mortalität durch Selengabe bei kritisch kranken Patienten [49, 50]. Eine andere Studie mit hoher initialer Selengabe zeigte jedoch keinen Mortalitätsunterschied [51]. Aufgrund dieser Datenlage kann eine Selengabe erwogen werden [11].

Zu den weiteren supportiven Maßnahmen zählen die Thromboseprophylaxe mit unfractionierten oder niedermolekularen Heparin, die Stressulkusprophylaxe mit Histamin-2-Rezeptorblockern oder mit Protonenpumpeninhibitoren und eine optimale Ernährung [11]. Alle Patienten, bei denen absehbar ist, dass sie nicht innerhalb von drei Tagen mit normaler Kost ernährt werden können, sollten künstlich ernährt werden. Die enterale Ernährung ist bei kritisch Kranken die bevorzugte Form der Ernährung, und sollte daher immer, wenn möglich, einer parenteralen Ernährung vorgezogen werden. Falls der Kalorienbedarf durch eine enterale Ernährung nicht ausreichend gedeckt werden kann, wird eine kombinierte enterale/parenterale Ernährung empfohlen [11].

Bei normalisierter Gewebepfusion und in Abwesenheit einer klinisch relevanten KHK oder Blutung wird die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ab einem Hämoglobinwert

unter 7,0 g/dl empfohlen. Ein weiterer möglicher Richtparameter ist der im Rahmen der EGDT von Rivers et al. verwendete Hämatokritwert. Patienten die trotz adäquater Volumentherapie eine zentrale Sauerstoffsättigung unter 70 % aufweisen, erhalten demnach Erythrozytenkonzentrate, um einen Hämatokrit von mindestens 30 % zu erreichen [5]. Die Gabe von Fresh Frozen Plasma oder einzelner Gerinnungsfaktoren ohne Vorliegen einer akuten Blutung, sowie eine Bikarbonat-Therapie zum Ausgleich einer hypoperfusions-induzierten Laktatazidose bei einem pH-Wert unter 7,15, werden derzeit nicht empfohlen [11].

1.2. Prognosefaktoren der Sepsis

Die Intensivmedizin hat sich in den vergangenen fünfzig Jahren kontinuierlich weiter entwickelt, um eine qualitativ hochwertige Behandlung von Patienten mit Erzielung des bestmöglichen Ergebnisses zu gewährleisten. Neben technischen Neuerungen wurden Anfang der 80 er Jahre die ersten Scoringsysteme entwickelt, die bis heute eine große Bedeutung in der Intensivmedizin haben. Der ursprüngliche Ansatz war, die Abschätzung der Prognose von Intensivpatienten auf der Basis objektiv messbarer Parameter vornehmen zu können, und dadurch eine Vergleichbarkeit von Patienten zu ermöglichen. Diese Scores dienen als Schweregradklassifikationssysteme oder Punktsommensysteme zur Abschätzung der Morbidität, der Mortalität und des therapeutischen Aufwands. Darüber hinaus dienen sie zur Verlaufsbeobachtung und zur Qualitätskontrolle und –sicherung. Durch die Mehrfachbestimmung kann auch ein Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen quantitativ erfasst werden [52]. Der erste Score zur Messung des Krankheitsschweregrades war der von Knaus et al. 1981 veröffentlichte APACHE – Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), der seitdem mehrfach überarbeitet wurde [53, 54, 55]. Noch heute ist er weltweit einer der meist verwendeten Scores. Wir erhoben in unserem Kollektiv den APACHE II-Score [54] am ITS-Aufnahmetag (siehe Anhang Tab. 37). Dieser besteht aus drei Teilen:

Teil A: Erfassung 12 physiologischer Parameter (z.B. Rektaltemperatur, arterieller Mitteldruck, arterieller pH-Wert, Kreatinin) und der Glasgow Coma Scale

Teil B: Erfassung des Alters

Teil C: Erfassung von chronischen Erkrankungen

Die in Teil A erhobenen physiologischen Messwerte werden anhand ihrer Abweichung vom jeweiligen Normwert mit 0 bis 4 Punkten bewertet, wobei 0 dem Normbereich entspricht und 4 die höchste Abweichung darstellt.

Erfasst wird jeweils der schlechteste Wert jedes Parameters innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS. Der neurologische Status wird mithilfe der Glasgow Coma Scale ermittelt (siehe Anhang Tab. 39). Im Teil B wird durch die Vergabe altersabhängiger Punkte der Einfluss des Patientenalters auf den Krankheitsverlauf und die Prognose berücksichtigt. Im letzten Teil des APACHE II-Scores werden anamnestische Daten zu Grunderkrankungen erhoben, die mit schwerwiegenden Organeinschränkungen einhergehen (z.B. chronische Dialyse, Herzinsuffizienz NYHA IV). Dabei wird berücksichtigt, ob es sich um einen nicht operierten Patienten handelt, oder um einen Patienten nach elektivem oder notfallmäßigem Eingriff. Die Summe der drei Teile ergibt den Gesamtwert des APACHE II-Scores, der maximal 71 Punkte betragen kann.

Als weiteren Score erhoben wir in unserem Kollektiv den SOFA - Score (Sequential Organ Failure Assessment – Score) am ersten Tag der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks. Dieser Score wurde 1996 von der „Working Group on Sepsis-related Problems“ der European Society of Intensive Care Medicine als Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score vorgestellt, da er an Sepsispatienten entwickelt worden war [56, 57]. Da sich der Score aber nicht nur für Sepsispatienten als geeignet erwies, wurde er in Sequential Organ Failure Assessment - Score umbenannt. Ursprünglich sollte mithilfe des SOFA-Scores das Beschreiben des Ausmaßes von Organdysfunktionen und –ausfällen ermöglicht werden. Im Vergleich zum APACHE -Score ging es hierbei primär nicht um das Abschätzen der Mortalität sondern Morbidität kritisch Kranker. Es zeigte sich darüber hinaus eine gute Korrelation mit dem Outcome der Patienten [56, 58, 59]. Da der Score nur sechs Parameter beinhaltet, ist auch eine tägliche Erfassung zur Verlaufsbeobachtung bzw. Neubewertung des Ausmaßes der Organdysfunktion ohne großen Mehraufwand möglich. Folgende Werte gehen in den Score ein: Kreatinin, Bilirubin, arterieller Blutdruck bzw. Katecholamintherapie, Thrombozyten und $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Je nach Abweichung des jeweiligen Wertes vom Normbereich werden 0 bis 4 Punkte pro Parameter vergeben, wobei 0 dem Normbereich entspricht. Die Summe der Punkte aller Parameter ergibt den SOFA-Score der zwischen 0 und maximal 24 liegen kann. Für die tägliche Erfassung wird wie beim APACHE - Score der schlechteste Wert innerhalb von 24 Stunden erfasst.

Bei kritisch Kranken wird neben anderen Parametern auch der Laktatspiegel im Blut überwacht. Ein Anstieg der Laktatkonzentration im Blut kann Hinweis auf eine regionale Gewebhypoxie sein, da Laktat aus Pyruvat als Produkt der aneroben

Glykolyse entsteht. Der physiologische Laktatspiegel im Vollblut liegt bei $1,0 \pm 0,5$ mmol/l, im Plasma bei $1,5 \pm 0,5$ mmol/l. Bei septischen Patienten kommt es durch den Einfluss von Adrenalin zu einer gesteigerten Stoffwechsellaage mit Hyperglykämie, erhöhter Pyruvatbildung und infolge dessen auch zu erhöhten Laktatspiegeln, ohne dass eine Hypoxie vorliegen muss [60]. Ebenso können Zytokine, eingeschränkte Enzymaktivitäten und eine gesteigerte Phagozytoseaktivität zu einer erhöhten Laktatbildung im Rahmen der Sepsis beitragen [60]. Eine verminderte Laktatclearance durch beginnende septische Organdysfunktionen von Leber und Niere können ebenfalls zu erhöhten Laktatspiegeln führen [61]. Die Hyperlaktatämie bei septischen Patienten zeigt demnach eine schwere zelluläre Dysfunktion an und kann einen Hinweis auf die Schwere der Erkrankung geben [60]. In Studien erbrachte die alleinige Senkung des Laktatspiegels keine Verbesserung des klinischen Zustands der Patienten [62, 63], was deutlich macht, dass die Prognose der Patienten mehr von der Schwere der ursächlichen Erkrankung, als von der Hyperlaktatämie abhängig ist [64]. Für septische und andere Patientengruppen mit erhöhten Laktatspiegeln konnte eine höhere Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden [65, 66, 67]. Außerdem erwies sich Serumlaktat als geeigneter Biomarker zur Risikoeinschätzung von Patienten mit schwerer Sepsis in der Notaufnahme [66, 68, 69]. Mikkelsen et al. zeigten für Patienten mit schwerer Sepsis in der Notaufnahme weiterhin, dass der initiale Laktatspiegel auch unabhängig von Organversagen mit einer höheren Mortalität assoziiert war [61]. Weiterhin beobachteten sie eine höhere Mortalität bei Patienten mit mittleren ($2,0 - 3,9$ mmol/l) und hohen Laktatspiegeln ($>3,9$ mmol/l) im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Spiegeln ($< 2,0$ mmol/l) [61], was auch Howell et al. schon beschrieben hatten [70]. In randomisierten kontrollierten Studien an Sepsispatienten mit an DO_2 (Sauerstoffangebot) zielorientierter Therapie, u. a. mit Laktatspiegel als primären oder sekundären Endpunkt, zeigte sich ein besseres Überleben in den Interventions-, als in den Kontrollgruppen [5, 71, 72]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Jones et al. verglich erstmals den Einfluss einer frühen zielorientierten Sepsistherapie mit venöser Sauerstoffsättigung oder der Laktatclearance als Zielkriterium bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in der Notaufnahme. Hinsichtlich der Mortalität zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede [73]. Die Bestimmung von Kreatinin im Serum oder Plasma ist ein häufig verwendeter Test zur Überwachung der Nierenfunktion. Kreatinin ist ein Abbauprodukt von Kreatinphosphat aus dem Muskel und wird durch die Nieren ausgeschieden. In den Nieren wird Kreatinin von den Glomeruli filtriert und in nur geringem Umfang von den

Tubuli aktiv sezerniert. Es eignet sich daher zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bei Nierenfunktionsstörungen ist die glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt, sodass Kreatinin im Blut ansteigt. Jedoch wird der Referenzbereich erst bei einer etwa 50-prozentigen Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate überschritten (sog. Kreatinin-blinder Bereich). Serumkreatinin und Diuresemenge in ml/kg/h finden sich als Parameter in den RIFLE¹ – und AKIN² – Kriterien zur Stadieneinteilung eines akuten Nierenversagens. Eine kürzlich veröffentlichte Studie bestätigte die Eignung des Serumkreatinins zur Abschätzung der Nierenfunktion, sowie zur Diagnosestellung einer akuten Nierenschädigung [74]. Ein akutes Nierenversagen (ANV) tritt, je nach Schweregrad, bei 11 % – 64 % der Sepsispatienten auf [30]. Die Sepsis ist die häufigste Ursache für ein ANV bei Intensivpatienten [75, 76]. Die Letalität des ANV liegt zwischen 50 % und 70 % [77], bei Patienten mit Sepsis liegt sie mit bis zu 75 % noch höher. Dem ANV kommt somit beim septischen Patienten eine hohe prognostische Bedeutung zu. Einige Studien konnten zeigen, dass das ANV einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität bei Sepsis darstellt [30, 31, 78]. Sepsispatienten mit ANV haben eine vierfach höhere Letalität als Patienten ohne ANV [79]. Es ist angesichts dieser Daten besonders wichtig bei septischen Patienten die Nierenfunktion kontinuierlich zu überwachen. Heute geht man davon aus, dass schon geringe Anstiege des Serumkreatinins ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) ein Hinweis auf ein beginnendes Nierenversagen sein können [80].

Als weitere Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome im Rahmen der schweren Sepsis und des septischen Schocks, wurden in diversen Studien folgende Parameter ermittelt: das Patientenalter [84, 96, 104], chronische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2, HIV, Malignome und chronische Lebererkrankungen [105], sowie die Anzahl versagender Organe [81, 82, 84, 86]. Für das Patientengeschlecht und Adipositas fanden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zum Einfluss auf die Sterblichkeit bei Sepsispatienten. So zeigten einige Studien ein geringeres Sterberisiko für übergewichtige und adipöse Patienten [109, 111, 112], andere Studien hingegen stellten Adipositas als ein Risikofaktor für das Versterben dieser heraus [113, 114]. Bezüglich des Geschlechtes belegen einige Studienergebnisse ein verbessertes Überleben für Frauen [82, 86, 97, 100], andere wiederum ein verbessertes Überleben für Männer [84, 101, 102].

¹ RIFLE: Risk-Injury-Failure-Loss-ESRD (end stage renal disease)

² AKIN: Kriterien des akuten Nierenversagens durch das Acute Kidney Injury Network

1.3. Epidemiologie der Sepsis und gesundheitsökonomische Aspekte

Die zurzeit umfangreichste Studie zur Epidemiologie der Sepsis stammt aus den USA von Martin et al. aus dem Jahre 2003. Dazu wurden die Krankenhausentlassungsdaten von 750 Millionen stationären Aufnahmen aus den Jahren 1979 bis 2000 ausgewertet, die über 10 Millionen Sepsisfälle enthielten. Die Inzidenz stieg innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 82,7 auf 240,4 Fälle pro 100.000 Einwohner, was einem jährlichen Anstieg der Inzidenz um 8,7 % entspricht. Als mögliche Gründe hierfür führt Martin den vermehrten Einsatz von invasiven Maßnahmen und Immunsuppressiva, sowie zunehmende Antibiotikaresistenzen an [81].

Etwas niedrigere Fallzahlen fanden sich in einer weiteren Studie aus den USA von Angus et al., in der ebenfalls Krankenhausentlassungsdaten als Untersuchungsgrundlage genutzt, und mehr als sechs Millionen Patientendaten aus dem Jahre 1995 ausgewertet wurden. Es fanden sich ca. 190.000 Sepsisfälle, was einer Inzidenz von 300 pro 100.000 Einwohner bzw. 751.000 Fälle jährlich entspricht. Diese machten 2 % – 4 % aller Krankhausaufnahmen, sowie 11 % aller ITS – Aufnahmen aus. Angus et al. beobachteten eine Altersabhängigkeit der Inzidenz, mit erhöhten Werten bei Kindern unter einem Jahr, sinkenden Werten bis zum 14. Lebensjahr, und nach dem 14. Lebensjahr kontinuierlich ansteigende Werte bis zu einem Maximum bei Menschen über 85 Jahren [82].

In der Studie von Martin et al. fiel die Krankenhausletalität von 27,8 % während der ersten sechs Jahre, auf 17,9 % während der letzten sechs Jahre des Untersuchungszeitraumes. Trotz der sinkenden Letalität verdreifachte sich die Zahl der Todesfälle infolge Sepsis aufgrund der steigenden Inzidenz von ca. 43.600 auf 120.500 [81]. Bei Angus et al. lag die Krankenhausletalität bei 28,6 % bzw. 215.000 Fällen. Das sind 9,3 % aller Todesfälle von 1995 in den USA, und entspricht zahlenmäßig den Todesfällen eines akuten Myokardinfarkts [82]. Nicht überraschend war in beiden Studien die Beobachtung, dass die Letalität mit zunehmender Anzahl versagender Organe anstieg. Bei drei oder mehr versagenden Organen lag sie bei 70 %, im Gegensatz zu einer Letalität von 15 % bei Patienten ohne Organversagen [81]. Angus et al. fiel außerdem eine ansteigende Letalität mit zunehmendem Lebensalter auf, von 10 % bei Kindern bis auf 38,4 % bei über 85-Jährigen. Ebenso höher war die Letalität mit 33 % bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Erkrankungen [82]. Martin et al. beobachteten weiterhin, dass sich im Laufe des Untersuchungszeitraumes von 22 Jahren das Verhältnis von Sepsispatienten ohne Organversagen zu Sepsispatienten mit Organversagen im Sinne einer schweren Sepsis, zugunsten letzterer

Gruppe verschoben hatte, mit einem Anstieg von 19,1 % auf 30,2 %. Die am häufigsten versagenden Organe waren Lunge und Niere [82], bzw. Lunge und Herz-Kreislaufsystem [81].

Während noch vor ca. 15 Jahren nur wenige Studien zur Epidemiologie der Sepsis in Europa verfügbar waren, hat sich die Datenlage in den letzten Jahren deutlich verbessert. In einer großen internationalen Studie untersuchten Alberti et al. innerhalb eines Kalenderjahres 14.364 Patienten von Intensivstationen aus Europa, Kanada und Israel auf das Vorliegen von Infektionen und Sepsis [83]. Bei Aufnahme auf die ITS lag bereits bei 21,1 % eine Infektion vor, mit jeweils ähnlichen Inzidenzen für ambulant (11,9 %) und im Krankenhaus (9,2 %) erworbene Infektionen. Für die weitere Analyse teilten Alberti et al. das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen, in die Kurzlieger mit ITS-Liegezeiten < 24 Stunden, und in die Langlieger mit ITS-Liegezeiten > 24 Stunden. Die Kurzlieger machten 41,8 %, die Langlieger 58,2 % des Gesamtkollektivs der ITS-Patienten aus. Die Infektionsinzidenz bei ITS-Aufnahme der Langlieger lag mit 32,3 % fast sechsmal so hoch wie in der Gruppe der Kurzlieger. Insgesamt ergab sich für die Gruppe der Langlieger eine Infektionsinzidenz von 45,3 %. Gut 92 % dieser Infektionen ließen sich nach den Kriterien des ACCP/SCCM klassifizieren, wovon 28,3 % auf eine einfache Sepsis, 23,9 % auf eine schwere Sepsis und 29,9 % auf den septischen Schock entfielen. Die ITS-Letalität der Langlieger lag bei 20,4 %, die Krankenhausletalität bei 26,6 %. Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischen Schock ohne Infektion bei ITS-Aufnahme wiesen eine ITS-Letalität auf von 33,6 % bzw. 57,4 %, sowie eine Krankenhausletalität von 40,7 % bzw. 62,8 % [83].

Eine weitere Studie zur Bestimmung der Sepsisinzidenz in Europa und zur Charakterisierung kritisch kranker Patienten europäischer Intensivstationen stammt von Vincent et al. [84]. Beteiligt waren 189 Intensivstationen aus 24 europäischen Ländern. Es wurden prospektiv Daten von 3.147 erwachsenen ITS-Patienten erhoben. Insgesamt 37 % der Patienten hatten eine Sepsis, die bei 24,7 % schon bei ITS-Aufnahme bestand. Die Sepsisraten der einzelnen Länder variierten stark (18 % in der Schweiz vs. 78 % in Portugal). Die ITS-Letalität und Gesamt Krankenhausletalität aller Patienten lag bei 18,5 % bzw. 24,1 %, mit großen Unterschieden zwischen den beteiligten Ländern, mit 8 % bzw. 14 % in der Schweiz bis zu 35 bzw. 41 % in Portugal. Die ITS-Letalität für Patienten mit Sepsis war mit 27 % höher, als für Patienten ohne Sepsis mit 14 %. Für Patienten mit schwerer Sepsis lag die ITS-Letalität bei 32,2 % und für Patienten mit septischem Schock bei 54,1 %. Die Gesamt Krankenhausletalität septischer Patienten reichte von 20 % in Deutschland bis zu 47 % in den Niederlanden. Es zeigte sich eine

direkte Korrelation zwischen der ITS-Letalitätsrate und der Sepsisrate in den verschiedenen Ländern. Ein Organversagen trat bei 71 % aller ITS-Patienten auf. Auch in dieser Studie zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der versagenden Organe und der ITS-Letalität. Patienten ohne Organdysfunktion bei ITS-Aufnahme hatten eine ITS-Letalität von 6 % im Gegensatz zu 65 % bei Patienten mit vier oder mehr versagenden Organen. Prediktoren für eine hohe Letalität waren der SAPS II-Score (pro Punkt Anstieg), die kumulative Flüssigkeitsbilanz (pro Liter Anstieg), das Patientenalter (pro Jahr Anstieg), der initiale SOFA-Score (pro Punkt Anstieg), eine Bakteriämie, eine Leberzirrhose, eine Pseudomonasinfektion, sowie eine primär internistische Aufnahme und weibliches Geschlecht.

In einer großen deutschlandweiten Studie von Engel et al. wurden Daten von 3.877 ITS-Patienten aus dem Jahr 2003 von 454 Intensivstationen ausgewertet [1]. Eine Infektion lag bei 34,8 % der Patienten vor, davon waren 39,1 % ambulant und 46,7 % im Krankenhaus erworben. Die Prävalenz für Sepsis lag bei 11,0 % und für schwere Sepsis (einschl. septischem Schock) bei 12,4 %. Daraus ergibt sich eine jährliche Neuerkrankungsrate von 58.000 für Sepsis und 52.000 für schwere Sepsis (einschl. septischem Schock). Bezogen auf die erwachsene Bevölkerung in Deutschland liegt die Inzidenz bei 85 bzw. 76 Fällen pro 100.000 Einwohner für Sepsis und schwere Sepsis (einschl. septischem Schock). Bei 11,9 % aller Patienten lag mindestens ein infektionsbezogenes Organversagen vor. Eine Infektion ohne SIRS trat bei 6,7 %, eine schwere Sepsis ohne SIRS bei 1,5 % der Patienten auf. Die ITS-Letalität der schweren Sepsis lag bei 48,4 %, und die Krankenhausletalität bei 55 %. Prediktoren für eine hohe Letalität waren der APACHE II-Score und eine Nierendysfunktion [1].

Angesichts dieser Zahlen wird deutlich, welche zentrale Rolle die Sepsis im klinischen Alltag spielt und welche vitale Bedrohung von ihr ausgeht. Septische Erkrankungen stellen nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar [1, 9]. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes, das sich auf ICD-10 basierte Krankenhausentlassungsdaten bezieht, erkrankten im Jahr 2002 nur 39.216 Menschen neu an einer Sepsis, wovon 6.000 verstarben. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Studienergebnisse werden Häufigkeit und Sterblichkeit um mehr als das dreifache unterschätzt [1].

Einen abschließenden Überblick zu einigen epidemiologischen Sepsisstudien gibt Tab. 3.

Tab. 3 Vergleich epidemiologischer Sepsisstudien mit Häufigkeits- und Letalitätsangaben für schwere Sepsis und septischen Schock

Autor	Zeitraum	Land	Studien-design	Diagnose-kriterien	Anzahl unter-suchter Patienten	Inzidenz / Prävalenz / Häufigkeit	Letalität
Martin et al. [81]	1979-2000	USA	retro-spektiv	ICD-9-CM Code für Septikämie	750 Mio KH-Aufnahmen	1979: 82,7 / 100.000 2000: 240,4 / 100.000	1979-1984: 27,8% 1995-2000: 17,9%
Angus et al. [82]	1995	USA	retro-spektiv	ICD-9-CM Codes, die den Konsensus-kriterien entsprechen	6.6 Mio KH-Aufnahmen	3,0 / 1.000	28,6%
Finfer et al. [85]	05/1999-08/1999	Australien/Neuseeland	pro-spektiv	Konsensus-kriterien	5.878 ITS-Aufnahmen	0,77 / 1.000	37,5%
Padkin et al. [86]	1995-2000	Groß-britannien	retro-spektiv	Konsensus-kriterien	56.673 ITS-Aufnahmen	0,51 / 1.000	47,0%
Brun-Buisson et al. [87]	19.11.–2.12.2001	Frankreich	pro-spektiv	Konsensus-kriterien	3.738 ITS-Aufnahmen	14,6%	35,0% ^a
Silva et al. [88]	05/2001 – 01/2002	Brasilien	pro-spektiv	Konsensus-kriterien	1.383 ITS-Aufnahmen	35,6%	46,9%
Vincent et al. [84]	01.5.-15.5.2002	Europa	pro-spektiv	Konsensus-kriterien	3.147 ITS-Aufnahmen	30,0%	32,2% ^b
Engel et al. [1]	2003	Deutschland	pro-spektiv	Konsensus-kriterien	3.877 ITS-Aufnahmen	11,0%	55,2% ^c
Karlsson et al. [89]	11/2004 – 02/2005	Finnland	pro-spektiv	Konsensus-kriterien	4.500 ITS-Aufnahmen	0,38 / 1.000	28,3%

^a 30-Tage Letalität; ^b ITS-Letalität;

ICD-9-CM: International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification

KH: Krankenhaus

Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Aspekt ist die hohe ökonomische Belastung, die bei der Behandlung der Sepsis entsteht. Zum einen aufgrund der spezifischen Therapie selbst, z.B. durch den Einsatz von Medikamenten und Organersatzverfahren [9, 90]. Zum anderen tragen auch längere Liegezeiten [1, 15, 90] und die Versorgung der Patienten auf der Intensivstation dazu bei [1, 15].

Schmid et al. errechneten direkte Kosten der schweren Sepsis in Höhe von 1.025 bis 2.214 Millionen Euro pro Jahr in Deutschland [90]. Laut einer Veröffentlichung von 2004 im Deutschen Ärzteblatt entfallen 13 %, bzw. 5,5 Mrd. Euro von 43 Mrd. Euro, die die Krankenkassen jährlich für die stationäre Krankenhausversorgung aufwenden, auf die Intensivtherapie [91]. Als wesentliche Beobachtung zweier Studien aus den letzten zehn Jahren zeigte sich, dass mit nur 10 % aller ITS-Patienten eine kleine Gruppe einen unproportional hohen Ressourcenverbrauch verursacht [15, 92]. Diese Gruppe kostenintensiver Patienten (Kosten > 90. Perzentile) war verantwortlich für 50 % aller ITS-Ausgaben und beanspruchten ebenso fast 50 % aller ITS-Liegetage [15]. Bei Moerer et al. [92] wurden für diese kostenintensive Patientengruppe mittlere Kosten in Höhe von 1.469 Euro pro Tag und Patient, und ein Verbrauch von 19 % der ITS-Gesamtressourcen angegeben. Der Sepsisanteil innerhalb dieser Gruppe lag bei 44,4% [92]. Für Patienten mit schwerer Sepsis liegen die anteiligen Ausgaben bezogen auf das Jahresbudget einer Intensivstation einer Universitätsklinik bei 19 % – 42 % [90]. Kostenanalysen zu einzelnen Krankheiten sind sehr aufwendig [9], so dass die Datenlage dazu begrenzt ist, und sich überwiegend auf den intensivmedizinischen Bereich beschränkt. In einer Studie von Schmid et al. [90], wurden Daten von 385 erwachsenen ITS-Patienten mit schwerer Sepsis ausgewertet, um die direkten und indirekten Kosten der schweren Sepsis zu bestimmen. Die Daten aus den Jahren 1997 bis 2000 stammen von drei Intensivstationen aus drei Universitätskliniken in Deutschland. Die mittleren direkten Kosten lagen bei 23.297 Euro pro septischen Patient, bzw. bei 1.318 Euro pro Tag. Die Kosten der Nicht-Überlebenden waren mit 25.446 Euro höher als diejenigen der Überlebenden mit 21.984 Euro. Bezogen auf aktuelle Inzidenzangaben ermittelten Schmid et al. direkte Kosten der schweren Sepsis in Höhe von 1.025 bis 2.214 Millionen Euro in Deutschland pro Jahr. Die indirekten Krankheitskosten setzten sich zusammen aus Arbeitsunfähigkeit aufgrund vorübergehender Krankheit, vorzeitiger Berentung und vorzeitigem Todes. In der Summe ergab das indirekte Kosten der schweren Sepsis von 2.622 bis 5.660 Millionen Euro pro Jahr. Somit entstehen in Deutschland durch die schwere Sepsis jährliche Gesamtkosten in Höhe von 3.647 bis 7.874 Millionen Euro. Interessanterweise machten die direkten Krankheitskosten nur 28 % der Gesamtkosten aus, und der größte Teil mit 56 % war durch den Arbeitsausfall infolge des vorzeitigen Todes bedingt. Verglichen mit den durchschnittlichen Tageskosten auf der ITS in Höhe von 851 Euro, lagen diese für septische Patienten mit Kosten von 1.318 Euro 1,5-mal höher. Die ITS-Gesamtkosten eines septischen Patienten lagen mit 23.397 Euro sogar 5-mal höher als

die anderer ITS-Patienten in Höhe von 5.105 Euro. Dieser Unterschied begründet sich am ehesten in der deutlich längeren ITS-Liegezeit (16,6 vs. 6,0 Tage) [90].

In einer weiteren Studie aus Deutschland von Moerer et al. wurden 51 der 454 Intensivstationen, die an der Prävalenzstudie des SepNet beteiligt waren, ausgewählt, um an einem Stichtag die Tageskosten der Intensivtherapie zu erfassen [92]. Es wurden 453 Patienten mit einer ITS-Liegedauer > 24 Stunden eingeschlossen. Die mittleren Gesamtkosten pro Tag und Patient lagen bei 791 Euro. Den größten Anteil bildeten die Kosten für Personal mit 56,1 %, an zweiter Stelle lag die medikamentöse Behandlung (einschl. Blutprodukte, Volumenersatz, Ernährungslösungen, Medikamente). Auch in dieser Studie entstanden durch Überlebende geringere Kosten als durch Nichtüberlebende (733 vs. 914 Euro pro Tag). Des Weiteren fiel ähnlich zu anderen Untersuchungen auf, dass bei der Behandlung septischer Patienten mit 1.076 Euro deutlich höhere Tageskosten entstanden, als bei der Behandlung von Patienten ohne Sepsis mit 745 Euro. Ebenfalls höhere Kosten fielen bei beatmeten Patienten an. Chirurgische Notfallpatienten waren teurer als elektiv chirurgische Patienten, und diese wiederum teurer als internistische. Einen weiteren Einfluss auf die Kosten hatte auch die Krankheitsschwere. Patienten mit SAPS II – Werten (Simplified Acute Physiology Score) > 47 bzw. mit SOFA – Werten > 7 verursachten deutlich höhere Kosten als Patienten die unter diesen Werten lagen [92].

Bei Angus et al. [82] lag die durchschnittliche ITS-Liegedauer für Patienten mit schwerer Sepsis bei 19,6 Tagen, mit assoziierten Kosten von 22.100 USD pro Fall. Auch hier waren die durchschnittlichen Fallkosten verstorbener Patienten mit 25.900 USD deutlich höher als die Überlebender mit 20.600 USD, trotz ähnlicher Liegedauer. Patienten mit schwerer Sepsis die auf einer Intensivstation versorgt wurden, hatten sowohl eine längere Liegedauer (23,3 vs. 15,6 Tage), als auch höhere Fallkosten (29.900 USD vs. 13.900 USD). Am höchsten waren die Ausgaben bei Kindern unter einem Jahr mit 54.300 USD pro Fall. Die bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis entstehenden Gesamtkosten in den USA betragen 16,7 Milliarden USD pro Jahr [81].

Die hier zitierten Studien zeigen, dass das Vorliegen von Infektion und Sepsis, sowie ein hoher Krankheitsschweregrad, mit erhöhten Kosten assoziiert ist [90, 92, 93]. Weitere Einflussfaktoren sind Geschlecht, Alter und die Anzahl der Organversagen [81]. Ein wesentlicher Anteil von 36 – 62 % der Kosten auf der Intensivstation entsteht durch den hohen Personalaufwand [90, 92]. Da bei Sepsispatienten die Liegezeiten

deutlich verlängert sind, ist die Verkürzung der Liege- und Therapiedauer ein möglicher und wichtiger Ansatz zur Kostenreduktion.

2. Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung aller Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schocks der anästhesiologischen und internistischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Rostock innerhalb des Kalenderjahres 2007. Alle Sepsispatienten wurden hinsichtlich demografischer Merkmale, Risikofaktoren, Letalität und mikrobiologischer Parameter charakterisiert, und der Einfluss von Risikofaktoren auf das Outcome der Patienten untersucht. Die erhobenen Daten wurden sowohl innerklinisch, als auch mit nationalen und internationalen Sepsisstudien verglichen.

3. Patienten und Methodik

3.1. Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv die Akten von 328 volljährigen Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock ausgewertet, die im Kalenderjahr 2007 auf den anästhesiologischen und/oder der internistischen Intensivstation/en des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurden. Zeitliches Kriterium war das Abgangsdatum, d.h., der Tag der Entlassung, der Verlegung oder des Todes der Patienten lag zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2007. Die Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock zählte im Kalenderjahr 2007 drei Intensivstationen mit insgesamt 36 Betten. Die internistische Intensivstation der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock verfügte 2007 über zehn Betten.

Im Untersuchungszeitraum wurden auf den anästhesiologischen Intensivstationen (in der Folge als A-ITS bezeichnet) 2641 Patienten betreut. Verlegungen der Patienten zwischen den einzelnen anästhesiologischen Intensivstationen ohne Unterbrechung des Intensivaufenthaltes wurden nicht mehrfach gezählt. Alle Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach ITS-Aufnahme auf eine periphere Station verlegt wurden, machten mit 58,3 % den Großteil des Gesamtpatientenkollektivs der A-ITS aus. 363 Patienten lagen innerhalb eines Krankenhausaufenthaltes mehrmals auf der A-ITS, 37 Patienten waren unter 18 Jahren.

Im gleichen Zeitraum wurden auf der internistischen ITS (in der Folge als I-ITS bezeichnet) 582 Patienten therapiert, wovon 20 innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthaltes mehrfach aufgenommen wurden. Zwei Patienten waren unter 18 Jahren. Demnach ergeben sich für das Kalenderjahr 2007 für die anästhesiologischen Intensivstationen 2.604 Fälle, für die internistische ITS 580 Fälle.

Um unter den Intensivpatienten alle Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock zu identifizieren, nutzten wir zwei verschiedene Vorgehensweisen. Der erste Versuch stützte sich auf die Codierungen septischer Krankheitsbilder nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Um mögliche Fehlverschlüsselungen aufzudecken, wurden auch die Codierungen für Sepsis ohne Organversagen mit einbezogen (siehe Anhang Tab. 41). Vom Medizincontrolling erhielten wir mehrere Listen mit insgesamt 634 potenziellen Sepsispatienten/Fällen. Da wir davon ausgingen, dass Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock mit definitionsgemäß mindestens einem Organversagen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit immer auf der Intensivstation behandelt würden, blieben Patienten

von peripheren Stationen unberücksichtigt. Von den 634 potenziellen Sepsispatienten lagen 344 auf einer Intensivstation (166 A-ITS, 178 I-ITS). Die zugehörigen Patientenakten wurden anschließend gesichtet, und überprüft, ob eine schwere Sepsis bzw. ein septischer Schock vorlag. Als Diagnosekriterien galten die in Kapitel 1 beschriebenen Definitionen der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz (siehe Tab. 4). Des Weiteren mussten die Patienten mindestens 18 Jahre alt sein. Die Definition der Organversagen ist in Tab. 4 wiedergegeben. Über diesen ersten Ansatz wurden 248 Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock identifiziert und erfasst, 119 Patienten der A-ITS und 129 der I-ITS. Die Akten von 22 Patienten waren zum Erfassungszeitpunkt nicht verfügbar, so dass keine endgültige Aussage zum Sepsisstatus gemacht werden konnte.

Tab. 4 Definitionen der einzelnen Organversagen [modifiziert nach 11, 46, 94]

Kardiovaskulär:	Arterieller systolischer Blutdruck von ≤ 90 mm Hg oder ein mittlerer arterieller Druck (MAP) ≤ 70 mm Hg für ≥ 1 Stunde trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr und adäquatem intravaskulärem Volumenstatus und/oder der Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren um einen systolischen Blutdruck von ≥ 90 mm Hg oder MAP ≥ 70 mm Hg zu erreichen.
Niere:	Anstieg des Serumkreatinins um 50% des Ausgangswertes oder Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie
Lunge:	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$, Die Messwerte müssen auf arteriellen Blutgaswerten basieren.
Leber:	Leberversagen: Erhöhung von Bilirubin $>86 \mu\text{mol/l}$ für mindestens 48 Stunden Leberdysfunktion: Erhöhung von Bilirubin $> 34 \mu\text{mol/l}$ für mindestens 48 Stunden

Die Anzahl der ermittelten Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock für die A-ITS blieb unter der vermuteten Anzahl von ungefähr 200 bis 250 Fällen pro Kalenderjahr. Daher wurden in einem 2. Ansatz alle anderen Patientenakten der Intensivstationen gesichtet und anhand der o. g. Einschlusskriterien überprüft. Dadurch konnten weitere 80 Patienten (67 der A-ITS, 13 der I-ITS) mit schwerer Sepsis und septischem Schock identifiziert und erfasst werden. Aus dieser Patientengruppe war kein Fall mit einem ICD-10 Code für Sepsis verschlüsselt worden. Insgesamt konnten über beide Ansätze 328 Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock ermittelt werden. Abb. 2 und Abb. 3 zeigen schematisch den Ablauf der Fallidentifizierung aus allen ITS-Akten von 2007.

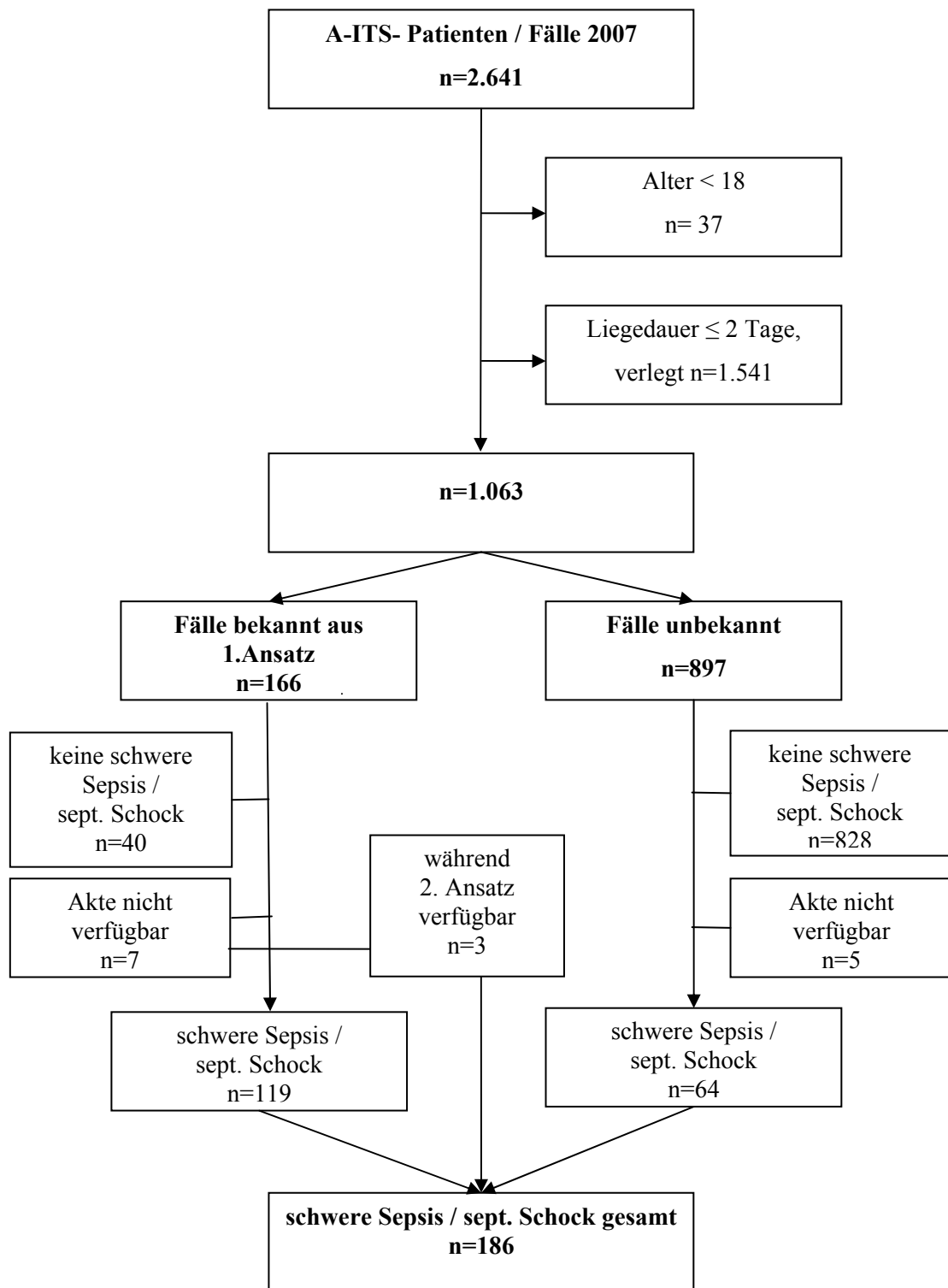


Abb. 2 Erster und zweiter Ansatz der Patientenerfassung der A-ITS mit Ausschlussgründen

A-ITS: anästhesiologische Intensivstation

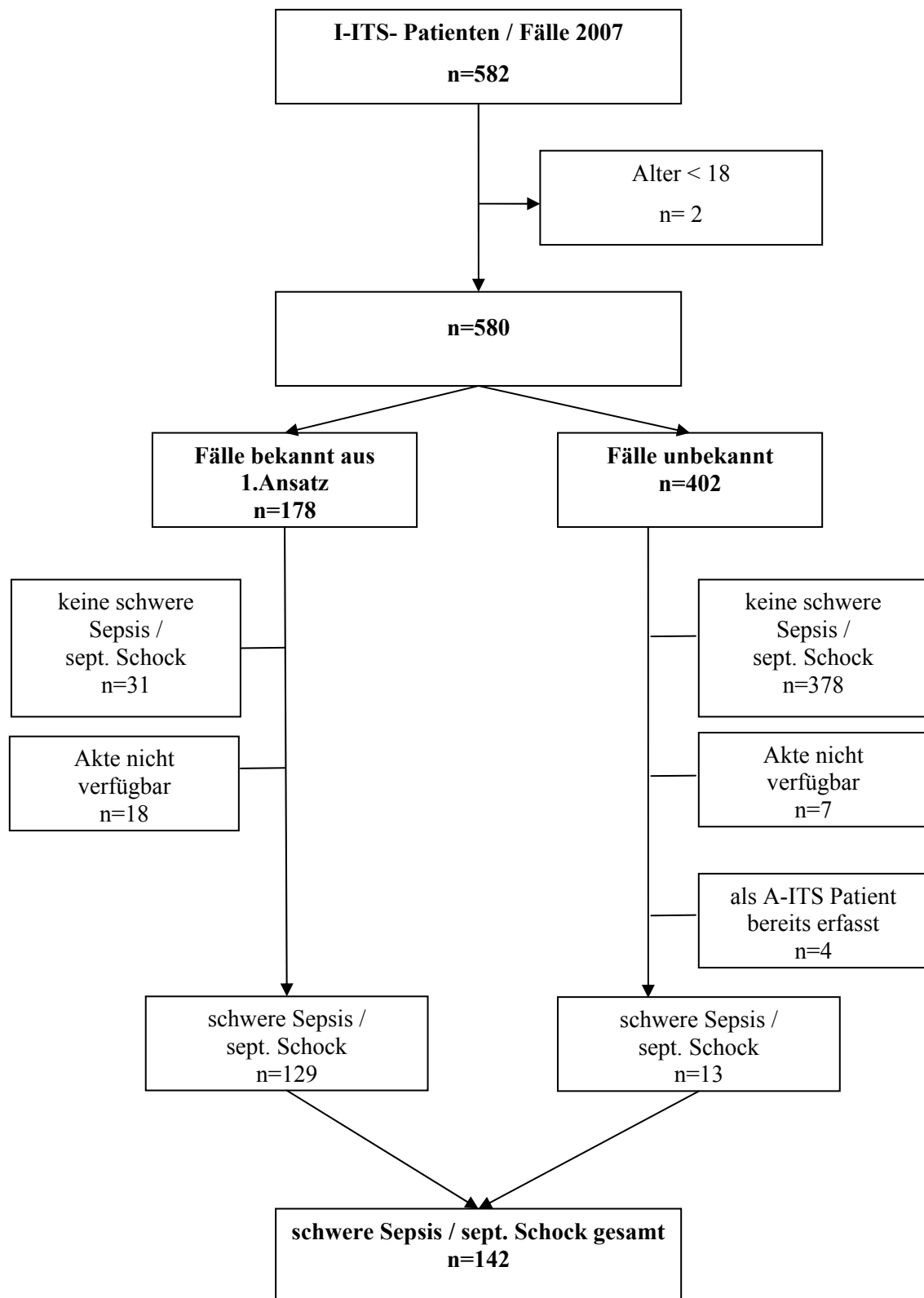


Abb. 3 Erster und zweiter Ansatz der Patientenerfassung der I-ITS mit Ausschlussgründen

I-ITS: internistische Intensivstation; A-ITS: anästhesiologische Intensivstation

Alle erhobenen Daten bzw. Parameter der Patienten wurden den archivierten Krankenakten und Arztbriefen, sowie dem Krankenhausinternen SAP-System entnommen, und auf einem Datenerfassungsbogen schriftlich dokumentiert (siehe Anhang Tab. 40).

Neben allgemeinen Daten wie Alter, Geschlecht, Liegedauer und Entlassungsart wurden folgende medizinische Parameter erfasst:

- primäre medizinische Fachrichtung
- Anzahl durchgeführter Operationen
- Anzahl und Art versagender Organe, sowie entsprechende Parameter (z.B. pO_2/FiO_2)
- Organersatzverfahren
- chronische Erkrankungen: chronische Nieren-, Leber-, Lungenerkrankungen, maligne Grundleiden, Adipositas, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2
- Laborparameter: Procalcitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, Harnstoff, Laktat, Bilirubin
- APACHE II-Score (siehe Anhang Tab. 37), Sofa-Score (siehe Anhang Tab. 38)
- mikrobiologische Parameter: Hauptfokus, Erregerspektrum

Entsprechend der Weltgesundheitsorganisation wurde der Body Mass Index (BMI) der Patienten wie folgt ausgewertet: BMI < 18,5: Untergewicht, 18,5-24,9: Normalgewicht, 25,0 – 29,9: Übergewicht, 30,0-34,9: Adipositas Grad 1, 35,0-39,9 Adipositas Grad 2, ≥ 40 Adipositas Grad 3.

Die Laborwerte und die Parameter des SOFA- Scores wurden für den Tag erfasst an dem die Kriterien für schwere Sepsis und septischen Schock erstmals erfüllt waren. Der APACHE- Score hingegen wurde am ITS- Aufnahmetag erhoben. Die verwendeten Laborwerte der Patienten wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Rostock bestimmt. Die Blutgasanalysen wurden auch auf den Stationen durchgeführt. Die Untersuchung der mikrobiologischen Proben oblag dem Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universität Rostock. Ein Keimnachweis im Trachealsekret, Bronchialsekret oder im Urin wurde dann als signifikant gewertet, wenn die Anzahl der Kolonie bildenden Einheiten (KbE) über 100.000 lag. Pilze mit > 100.000 KbE, mit Ausnahme von Aspergillen, wurden in den genannten Materialien als Kolonisation gewertet. In allen anderen Materialien, wie Operationsabstrich, Wundabstrich, Blutkulturen und Liquor wurden alle Keime unabhängig von der Anzahl der Kolonie bildenden Einheiten erfasst.

Die Liegezeiten der Patienten sind in Tagen angegeben, Aufnahme- und Entlassungstag wurden als jeweils einzelner Tag gezählt. Die Angabe der Überlebenszeit bezieht sich auf den Zeitraum zwischen dem erstmaligen Erfüllen der Diagnosekriterien für schwere Sepsis bzw. septischen Schock, und der Entlassung bzw. dem Tod des Patienten. Nach der Entlassung fand keine weitere Beobachtung statt.

3.2. Statistische Auswertung

Die Auswertung und statistische Analyse erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel 2003 und IBM SPSS Statistics 19.0. Quantitative Merkmale wurden mittels Median und Spannweite (SW), sowie Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) beschrieben, qualitative Merkmale mittels absoluter und prozentualer Häufigkeit.

Mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test wurde auf Normalverteilung untersucht. Da diese nicht vorlag, kamen für kontinuierliche Parameter der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Unterschiede in Häufigkeiten zwischen Patientengruppen wurden mit dem χ^2 – oder Fishers exaktem Test berechnet.

Überlebensanalysen wurden nach der Methode von Kaplan-Meier durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum begann am 1. Tag der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks, und endete mit dem Tod, der Entlassung oder Verlegung des Patienten. Patienten die den Krankenhausaufenthalt überlebten gingen als zensierte Fälle in die Analyse ein. Der Einfluss von Patientenmerkmalen auf das Überleben wurde mit dem Log-Rank-Test untersucht und durch Überlebenskurven grafisch dargestellt. Merkmale, die sich in den univariaten Analysen signifikant zeigten, gingen abschließend in eine multivariate Cox-Regressionsanalyse ein, um eine unabhängige Assoziation dieser Merkmale mit dem Überleben zu prüfen. Unterschiede wurden als signifikant angenommen bei einem $p < 0,05$.

3.3. Literaturrecherche

Für die Vergleichsstudien im Ergebnissteil wurde über die Datenbank “pubmed” für den Zeitraum 1985 bis 2011 mit folgenden Stichworten recherchiert:

Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock, Epidemiologie.

4. Ergebnisse

4.1. Demografische Charakteristika

Die Konsensuskriterien für schwere Sepsis bzw. septischen Schock erfüllten 328 Patienten, 142 dieser waren Patienten der I-ITS, 186 Patienten der A-ITS. Der prozentuale Anteil von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock an der Gesamtpatientenanzahl der anästhesiologischen Intensivstationen im Jahr 2007 lag bei 7,0 %. Lässt man die Gruppe der Patienten außer Acht, die innerhalb von 48 Stunden nach ITS-Aufnahme auf eine periphere Station verlegt wurden, erhöht sich dieser Anteil auf 16,9 %. Für die I-ITS ergab sich für das Jahr 2007 ein Anteil von 24,4 % an Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl.

Von den 328 Patienten waren 226 Männer (68,9 %), 102 waren Frauen (31,1 %). Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 2,2:1. Das Medianalter aller Patienten lag bei 67 Jahren (SW 18-96), wobei Frauen signifikant ($p < 0,001$) älter waren als Männer (71 Jahre, SW 20-96 vs. 66,5 Jahre, SW 18-87). Abb. 4 gibt die geschlechtsspezifische Altersverteilung wieder.

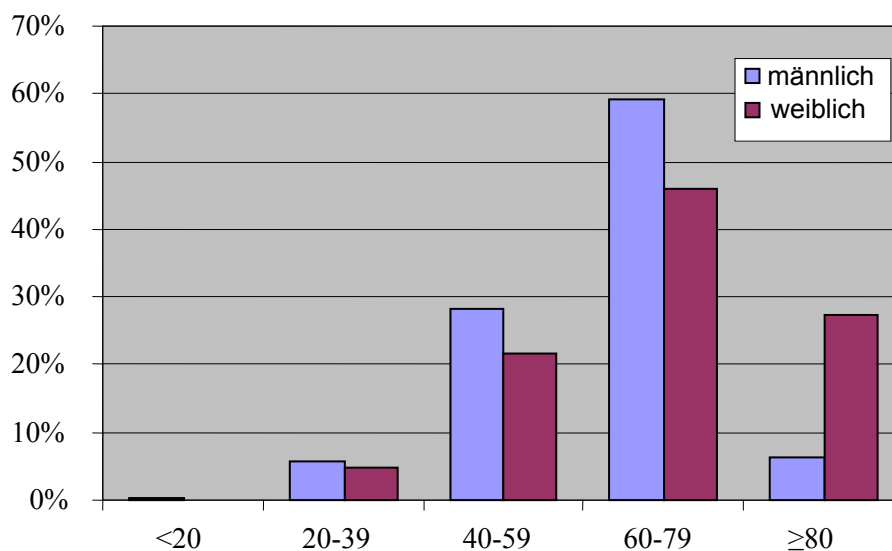


Abb. 4 Altersverteilung nach Geschlecht

4.2. Medizinische Charakteristika

Von allen Patienten wurden 49,1 % (n=161) primär internistisch, 21,3 % (n=69) primär elektiv chirurgisch und 29,6 % (n=96) als chirurgische Notfallpatienten aufgenommen. Die Erkrankung, die zur Krankenhausaufnahme und in der Folge zur ITS-Behandlung geführt hatte, wurde einer medizinischen Fachrichtung zugeordnet. Die Verteilung ist in Abb. 5 dargestellt.

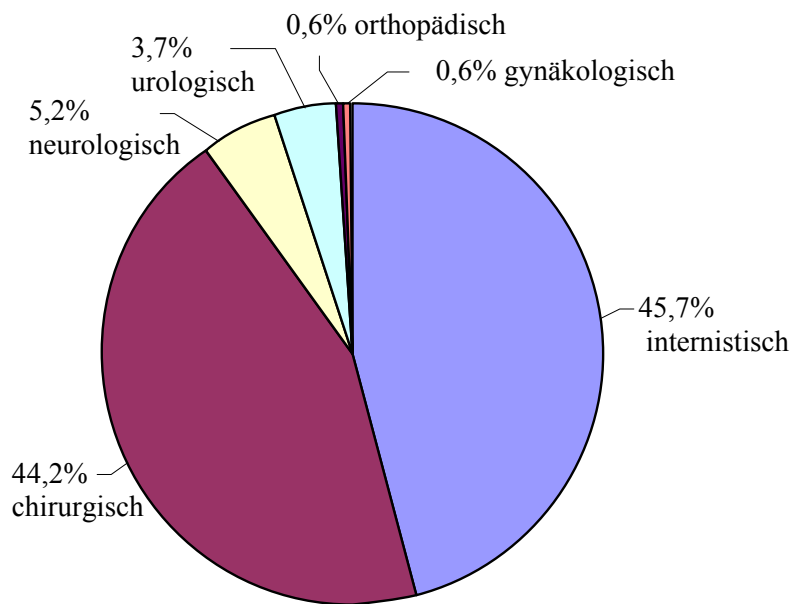


Abb. 5 Fachrichtung bei Krankenhausaufnahme

Von den 328 Patienten wurden 184 Patienten (56,1 %) operiert, davon 85 (46,2 %) mehrfach. An diesen 184 Patienten wurden insgesamt 402 operative Eingriffe durchgeführt, 140 elektive und 262 Notfalleingriffe. Auf die 69 primär elektiv chirurgischen Patienten entfielen 156 operative Eingriffe. Alle 69 Patienten wurden initial elektiv operiert, bei 33 Patienten waren während des folgenden stationären Aufenthaltes ein oder mehrere Notfalleingriffe notwendig. Insgesamt 38 der 69 Patienten wurden mehrfach operiert. Von den 96 primär chirurgischen Notfallpatienten wurden 94 operiert, 88 davon notfallmäßig. 42 Patienten wurden mehrfach operiert. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 197 operative Eingriffe vorgenommen.

Von den 161 primär internistischen Patienten wurden 21 (13,0 %) operiert, insgesamt wurden dabei 49 operative Eingriffe durchgeführt, wobei 5 Patienten mehrfach operiert wurden.

Eine schwere Sepsis bzw. ein septischer Schock trat im Median an Tag 1 (Spannweite: SW 1-22) des ITS-Aufenthaltes auf. Die mediane Krankenhaus-Liegedauer lag bei 25,8 Tagen, (SW 1-146), die mediane ITS-Liegedauer bei 14,0 Tagen (SW 1–146). Die mediane Gesamtliegedauer ab Diagnosestellung betrug 20,0 Tage (SW 1–138). Zwischen den Geschlechtern fanden sich für diese Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auffällig war jedoch, dass bei Einteilung in Verstorbene und Überlebende die Frauen im Vergleich zu den Männern immer signifikant unterschiedliche Liegezeiten ($p < 0,05$) aufwiesen. Die Liegezeiten der überlebenden Frauen war länger, die der verstorbenen Frauen kürzer als die der Männer.

In Tab. 5 sind die Liegezeiten der anästhesiologischen und internistischen ITS im Vergleich dargestellt, stratifiziert nach Überlebenden und Verstorbenen.

Tab. 5 Liegezeiten in Tagen im innerklinischen Vergleich stratifiziert nach Überlebenden und Verstorbenen, Angaben in Median und Spannweite

	Patienten der A-ITS (n=186)	Patienten der I-ITS (n=142)	p-Wert^a
Krankenhaus-LD			
-Gesamtkollektiv	27,3 1,0-146	23,4 1,4-86,3	0,001
-Überlebende	31,0 6,7-146	32,5 4,8-86,3	0,670
-Verstorbene	22,8 1,0-106,5	15,9 1,4-82,8	0,003
ITS-LD			
-Gesamtkollektiv	18,0 1,0-146,0	8,0 1,0-81,0	<0,001
-Überlebende	20,0 1,0-146,0	14,0 2,0-81,0	0,010
-Verstorbene	12,0 1,0-101,0	7,0 1,0-67,0	0,007
Krankenhaus-LD ab Sepsisbeginn			
-Gesamtkollektiv	21,0 1,0-138,0	16,5 1,0-69,0	0,002
-Überlebende	24,0 7,0-138,0	27,5 5,0-69,0	0,283
-Verstorbene	10,0 1,0-94,0	7,0 1,0-67,0	0,105

LD: Liegedauer; A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

^a bezogen auf A- und I-ITS

Im innerklinischen Vergleich zeigte sich für alle drei Parameter der Liegedauer ein signifikanter Unterschied. Vergleicht man die Liegezeiten aller verstorbenen Patienten, so fanden sich zwischen anästhesiologischer und internistischer ITS ebenso signifikante Unterschiede für die Krankenhaus – und ITS-Liegedauer. Die Liegezeit ab Diagnosestellung für Verstorbene hingegen, wies im innerklinischen Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p=0,105$). Die Liegezeiten von Überlebenden und Verstorbenen sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Tab. 6 Liegezeiten für Überlebende und Verstorbene im Vergleich

	Gesamtkollektiv (n=328)	Überlebende (n=188)	Verstorbene (n=140)	p-Wert^b
Krankenhaus-LD -Median, SW in Tagen	25,8 1,0 – 146	31,0 4,8-146	20,1 1,0-106,5	<0,001
ITS-LD -Median, SW in Tagen	14,0 1,0 – 146,0	19,0 1,0-146,0	8,0 1,0-101,0	<0,001
Krankenhaus-LD ab Sepsisbeginn -Median, SW in Tagen	20,0 1,0 – 138,0	25,0 5-138,0	9,0 ^a 1,0-94,0	<0,001

LD: Liegedauer; SW: Spannweite

^a entspricht der medianen Überlebenszeit der Verstorbenen

^b bezogen auf Verstorbene und Überlebende

Ein Monat nach Diagnosestellung waren bereits 36,6 % (n=120) der Patienten entlassen, 37,2 % (n=122) waren verstorben und 26,2 % (n=86) waren noch hospitalisiert. Nach zwei Monaten waren 51,8 % (n= 170) der Patienten entlassen, 41,5 % (n=136) waren verstorben und weitere 6,7 % (n=22) noch immer in stationärer Betreuung.

Von allen 328 Patienten verstarben 140 (42,7 %), 188 (57,3 %) überlebten. Abb. 6 gibt die unterschiedlichen Krankenhausentlassungsarten wieder.

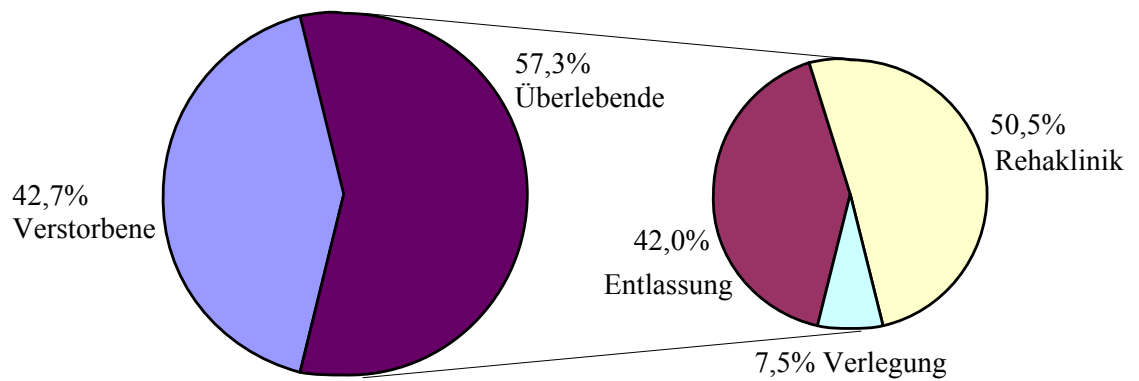


Abb. 6 Krankenhausentlassungsarten

4.2.1. Letalität

Die Krankenhausletalität lag bei 42,7 % (n=140), die ITS-Letalität bei 38,4 % (n=126). Die 28-Tage-Letalität betrug 37,2 % (n=122), so dass an diesem Tag von allen nicht überlebenden Patienten bereits 87,1 % verstorben waren. Bei den Frauen waren 28-Tage-Letalität und Krankenhausletalität mit je 46,1 % identisch. Im Vergleich zu den Männern mit einer 28-Tage-Letalität von 33,2 % fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,027), der für die Krankenhausletalität hingegen nicht mehr nachweisbar war (p=0,469). Angaben zur Letalität im innerklinischen Vergleich finden sich in Tab. 7.

Tab. 7 Letalität im innerklinischen Vergleich

	Gesamtkollektiv (n=328)	Patienten der A-ITS (n=186)	Patienten der I-ITS (n=142)	p- Wert ^a
Krankenhausletalität	42,7%	31,2%	57,7%	<0,001
-Männerquote	41,2%	28,1%	57,6%	<0,001
-Frauenquote	46,1%	37,3%	58,1%	0,045
ITS-Letalität	38,4%	28,5%	51,4%	<0,001
28-Tage-Letalität	37,2%	25,3%	52,8%	<0,001
-Männerquote	33,2%	19,7%	50,5%	<0,001
-Frauenquote	46,1%	37,3%	58,1%	0,045

A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

^a bezogen auf A- und I-ITS

Von den nicht überlebenden Patienten verstarben 90,0 % auf der Intensivstation, 10,0 % nach dem ITS-Aufenthalt auf einer peripheren Station. Das mediane Alter lag mit 69 Jahren (SW 22-96) in der Gruppe der Verstorbenen über dem der Überlebenden mit 66 Jahren (SW 18-89), ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p=0,074$). Bei den Frauen lag das mittlere Alter der Verstorbenen mit 75 Jahren (SW 45-96) über dem der verstorbenen Männer mit 68 Jahren (SW 22-87) ($p=0,002$). Dabei war der Altersunterschied mit 7 Jahren stärker ausgeprägt als bei den überlebenden Frauen und Männern mit 4 Jahren, ($p<0,048$). Tab. 8 gibt die Krankenhausletalität stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht wieder.

Tab. 8 Krankenhausletalität stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht

Alter in Jahren	Anteil des Gesamtkollektivs	Krankenhausletalität
< 20		
-Männer	0,4%	0%
-Frauen	0%	--
20-39		
-Männer	5,8%	53,8%
-Frauen	4,9%	0%
40-59		
-Männer	28,3%	40,6%
-Frauen	21,6%	54,5%
60-79		
-Männer	59,3%	39,6%
-Frauen	46,1%	40,4%
> 80		
-Männer	6,2%	50,0%
-Frauen	27,4%	57,1%

Die Werte der Krankenhaus- und 28-Tage-Letalität entsprechend der primären medizinischen Fachrichtung sind in Tab. 9 wiedergegeben.

Tab. 9 Letalität entsprechend der primären Fachrichtung

	Chirurgisch elektive Patienten (n=69)	Chirurgische Notfallpatienten (n=95)	Internistische Patienten (n=164)	p- Wert ^a
Krankenhausletalität	27,1%	33,0%	55,3%	<0,001
28-Tage-Letalität	21,4%	25,8%	50,3%	<0,001

^a p-Werte beziehen sich auf die Unterschiede zwischen internistischen und allen chirurgischen Patienten

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten ab dem ersten Tag der schweren Sepsis betrug 46,0 Tage (Standardfehler 5,4). Es fanden sich signifikante Unterschiede (Log Rank $p < 0,001$) zwischen den Stationen mit einer mittleren Überlebenszeit von 24,0 Tagen (Standardfehler 3,5) für Patienten der I-ITS vs. 76,0 Tagen (Standardfehler 19,7) für Patienten der A-ITS. Das kumulative Überleben nach Kaplan-Meier ist in Abb. 7 dargestellt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag an Tag 28 der Sepsis für Patienten der A-ITS bei 71,0 %, für Patienten der I-ITS bei 43,0 %.

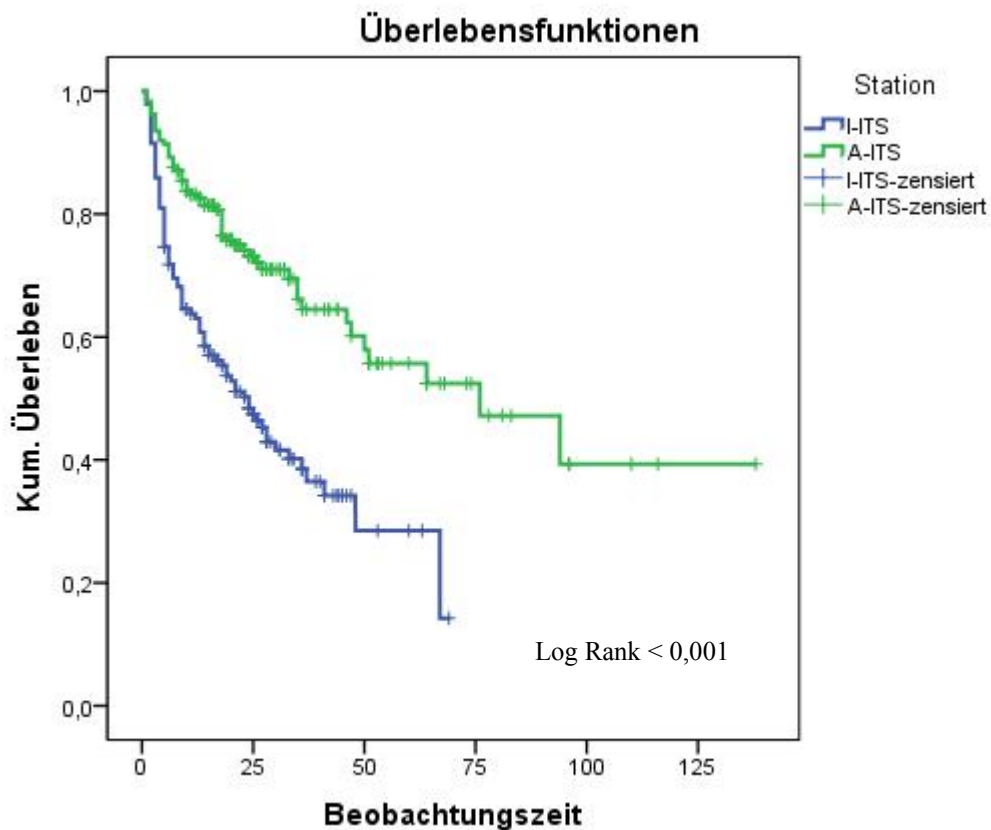


Abb. 7 Kaplan-Meier-Überlebenskurven im innerklinischen Vergleich

A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Die Überlebenskurven für Frauen und Männer ist in Abb. 8 wiedergegeben. Für Männer lag die Überlebenswahrscheinlichkeit an Tag 28 der schweren Sepsis bei 62,0 %, für Frauen bei 50,4 % (Log Rank $p=0,025$). Für die mittlere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit hingegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (Log Rank $p=0,244$). Auch bei der Betrachtung der Überlebenszeit nach verschiedenen Altersgruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen.

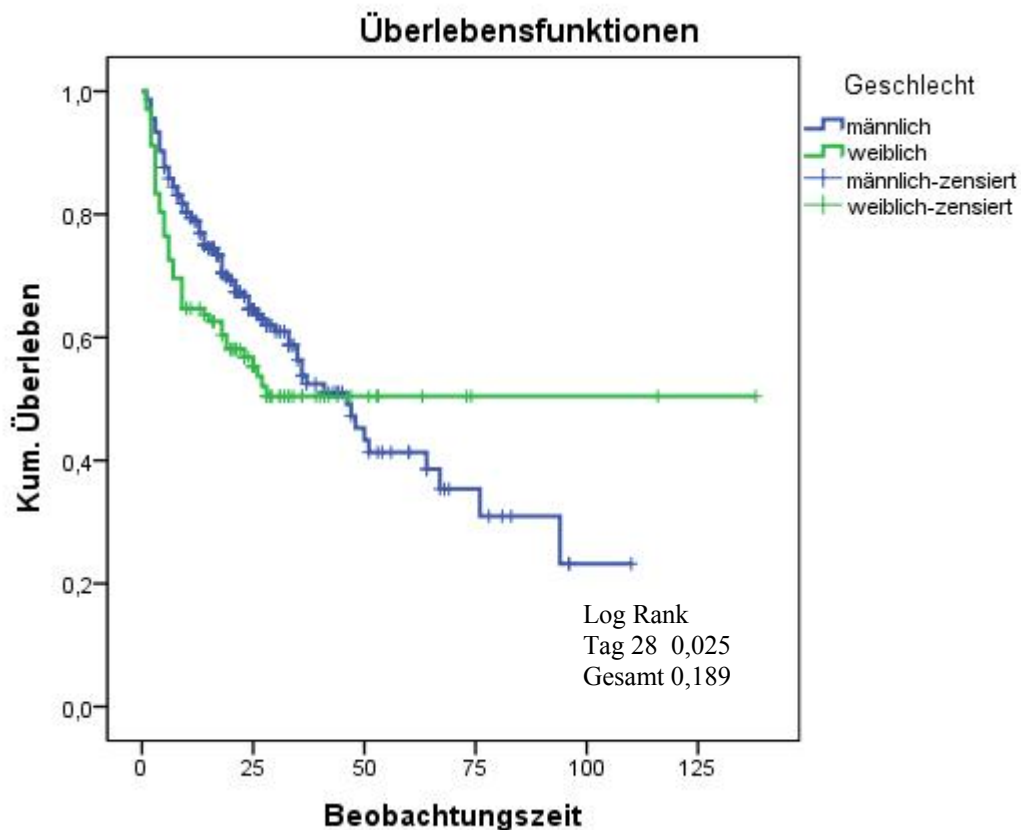


Abb. 8 Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Geschlecht

In Tab. 10 sind abschließend demografische und klinische Charakteristika von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock verschiedener nationaler und internationaler Studien im Vergleich zu unseren Ergebnissen zusammengefasst. Es zeigt sich eine ähnliche Altersstruktur der Studienkollektive und ein Überwiegen primär internistischer Patienten. Die Krankenhausletalität lag zwischen 29 % und 55 %.

Tab. 10 Demografische und klinische Charakteristika im nationalen und internationalen Vergleich

Parameter	Rostocker Studie	Engel [1]	Brun-Buisson [87]	Vincent [84]	Padkin [86]	Angus [82]
Patienten-anzahl	328	415	546	1.177	15.362	192.980
Alter	67 18-96	68	65 16-93	65 51-71 ^a	65 51-73 ^a	70
Geschlecht männlich / weiblich	69%/31%	kA	67%/33%	63%/37%	54%/46%	50%/50%
Aufnahmeart internistisch	49%	38%	57% ^b	57%	67%	71%
chirurgisch elektiv	21%	22%	7%	18%	8%	29%
chirurgischer Notfall	30%	40%	30%	25%	25%	
ITS-Liegedauer	14 1-146	6	11 0-90	6,9 3-15 ^a	4 2-9 ^a	6
KH-Letalität	43%	55%	42% ^c	36%	47%	29%

Kontinuierliche Merkmale sind als Median und Spannweite bzw. Interquartilsabstand angegeben;

KH: Krankenhaus; kA: keine Angabe

^a Interquartilsabstand; ^b Traumapatienten als weitere Aufnahmeart machten 5% aus;

^c 60 Tage Letalität

4.2.2. Grunderkrankungen

Im Gesamtkollektiv litten 80,5% der Patienten an mindestens einer, 50,6% an mindestens zwei chronischen Erkrankungen. Die häufigste Grunderkrankung war mit 57,0% (n=187) eine arterielle Hypertonie. Eine Koronare Herzkrankheit (KHK) lag bei 28,4%, (n=93) ein chronischer Alkoholabusus bei 17,1% (n=56) aller Patienten vor. Weiterhin wurden solche Grunderkrankungen erfasst, die als komplizierende Faktoren im Rahmen einer Sepsis angesehen werden: chronische Lungen-, Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Herzinsuffizienz und ein malignes Grundleiden. Ihre relativen Häufigkeiten im Gesamtkollektiv sind in Abb. 9 dargestellt.

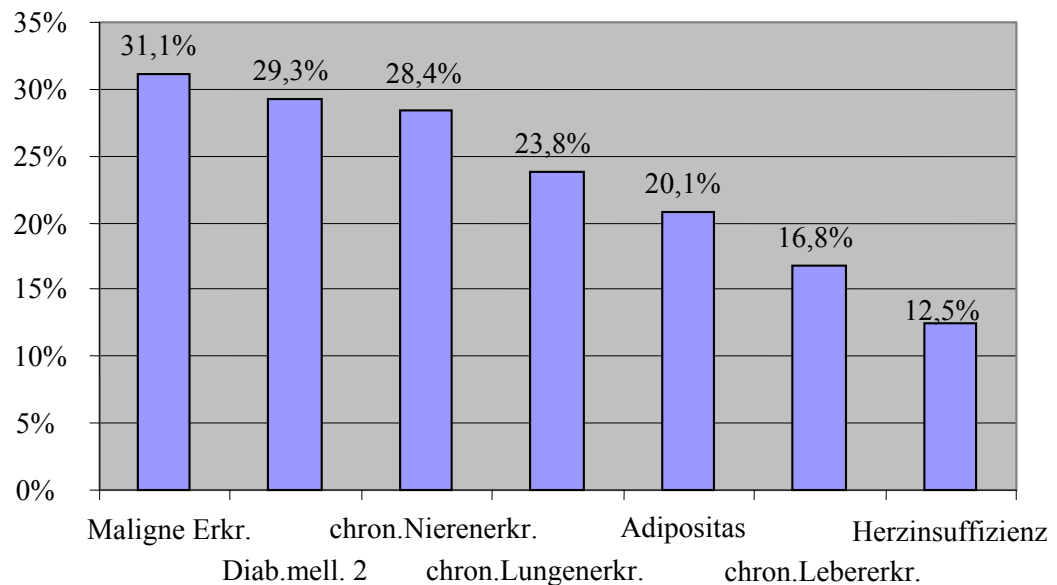


Abb. 9 Häufigkeiten chronischer Erkrankungen im Gesamtkollektiv (n=328)

Von den Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen hatten 69,2% eine COPD (17,1% des Gesamtkollektivs), 28,3% eine andere Lungenerkrankung, bei 2,6% lag eine COPD kombiniert mit einer weiteren Lungenerkrankung vor. Ein BMI (body mass index) konnte für 289 Patienten berechnet werden, von denen 20,1 % (n=58) eine Adipositas aufwiesen. 60,3 % dieser Patienten litten an einer Adipositas Grad 1 (BMI 30,0-34,9), 24,1 % an Grad 2 (BMI 35,0-39,9) und 15,5 % an Grad 3 (BMI \geq 40,0). Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen hatten zu 93,8 % eine Niereninsuffizienz, 6 Patienten (6,3 %) litten an einer anderen Nierenerkrankung ohne Niereninsuffizienz. Bei 77,8 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz lag eine kompensierte Retention vor, 22,2 % waren dialysepflichtig.

Abb. 10 zeigt deutlich, dass chronische Erkrankungen bei Patienten der I-ITS häufiger waren, statistisch signifikant war dieser Unterschied bei malignen Erkrankungen und beim Diabetes mellitus Typ 2.

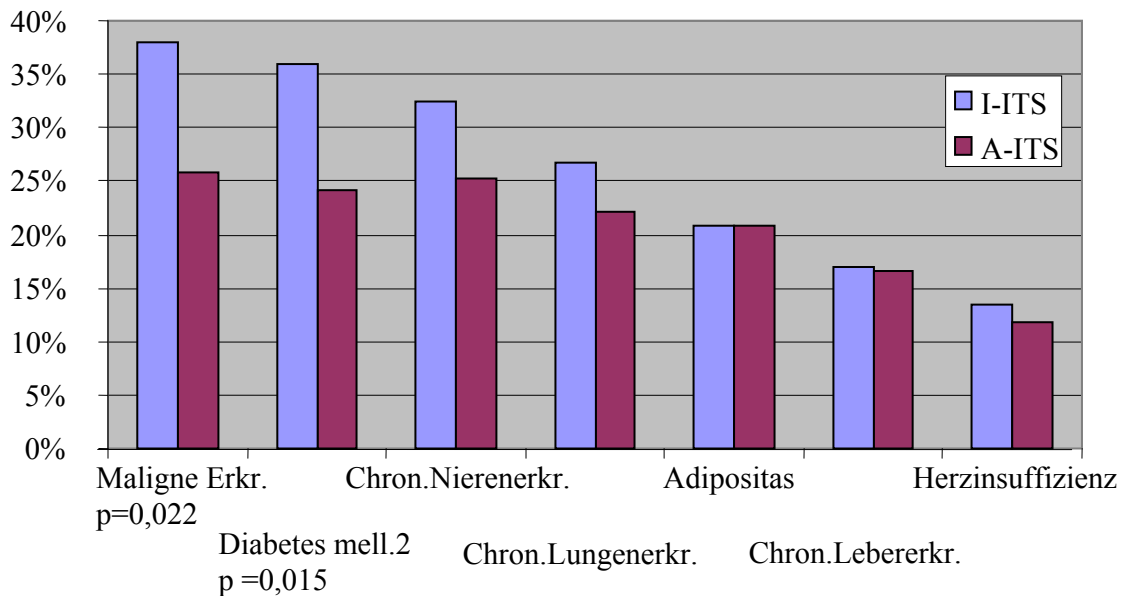


Abb. 10 Häufigkeiten chronischer Erkrankungen im innerklinischen Vergleich

A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Im Median lagen von den als Risikofaktoren gewerteten sechs chronischen Grunderkrankungen pro Patient zwei (SW 1-6) dieser vor. Für Patienten der I-ITS lag dieser Wert bei zwei, für Patienten der A-ITS bei eins. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Anzahl vorliegender chronischer Erkrankungen bezogen auf alle Patienten gibt Abb. 11 wieder.

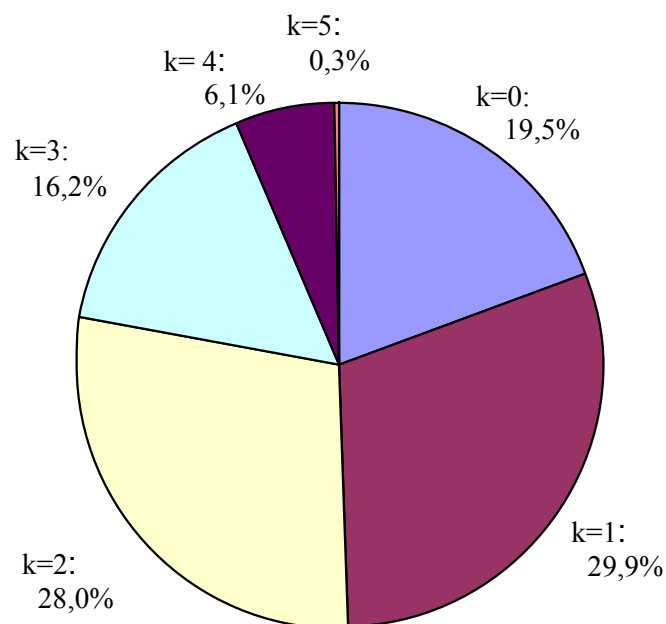


Abb. 11 Patienten mit k unterschiedlichen chronischen Erkrankungen in % (n=328)

Tab. 11 gibt einen Überblick zur Häufigkeit chronischer Erkrankungen bei Einteilung des Gesamtkollektivs in Verstorbene und Überlebende, sowie zur krankheitsbezogenen Letalität im Rahmen der schweren Sepsis und des septischen Schocks.

Tab. 11 Häufigkeit und Letalität chronischer Erkrankungen

Chronische Erkrankung	Krankenhaus- letalität	Häufigkeit im Gesamt- kollektiv	Häufigkeit bei Verstorbenen	Häufigkeit bei Überlebenden	p- Wert^a
Maligne Grunderkrankung	52,0%	31,1%	37,9%	26,1%	0,030
Diabetes mell. Typ 2	46,9%	29,3%	32,4%	27,3%	0,328
Chronische Nierenerkrankung	47,9%	28,4%	32,9%	26,6%	0,223
Chronische Lungenerkrankung	51,3%	23,8%	28,6%	20,2%	0,089
Chronische Lebererkrankung	60,0%	16,8%	23,6%	11,7%	0,007
Herzinsuffizienz	48,8%	12,5%	14,3%	11,2%	0,404
Alkoholabusus	58,9%	17,1%	23,6%	12,2%	0,008
Adipositas ^b	37,9%	20,1%	18,0%	21,6%	0,279

^a bezogen auf Verstorbene und Überlebende

^b bezogen auf n=289, entsprechend der berechneten BMIs

Für die unterschiedlichen Gewichtsklassen entsprechend BMI gibt die folgende Tab. 12 die assoziierten Häufigkeiten und Sterblichkeiten im Rahmen der schweren Sepsis und des septischen Schocks wieder.

Tab. 12 Häufigkeit und Letalität unterschiedlicher Gewichtsklassen entspr. BMI

BMI n=289	Krankenhaus- letalität	Häufigkeit im Gesamtkollektiv	Häufigkeit bei Verstorbenen	Häufigkeit bei Überlebenden
< 18,5	41,7%	4,2%	4,1%	4,2%
18,5 – 24,9	48,6%	37,0%	42,6%	32,9%
25,0 – 29,9	38,4%	38,8%	35,2%	41,3%
30,0 – 39,9	40,8%	17,0%	16,4%	17,4%
≥ 40,0	22,2%	3,1%	1,6%	4,2%

BMI: body mass index

Tab. 13 zeigt die Häufigkeiten der erfassten Grunderkrankungen im nationalen und internationalen Vergleich.

Tab. 13 Häufigkeiten chronischer Erkrankungen im nationalen und internationalen Vergleich

Grund- erkrankung	Rostocker Studie	Engel [45]	Auderbert [95]	Vesteins- dottir [96]	Angus [82]	Martin [81]	Silva [88]
Maligne Grund- erkrankung	31%	15%	18%	19%	17%	15%	18%
Diabetes mell. Typ 2	29%	17%	12%	16%	kA	19%	22%
Chronische Nieren- erkrankung	28%	8%	kA	7%	5%	kA	8%
COPD	17%	15%	15%	20% ^b	12%	12%	14%
Chronische Leber- erkrankung	17%	2% ^a	4%	2% ^a	5%	2% ^a	4% ^a
Herz- insuffizienz	13%	15%	15%	kA	kA	kA	kA

^a nur Leberzirrhose; ^b chronische Lungenerkrankungen; kA: keine Angabe; COPD: chronic obstructive pulmonary disease

4.2.3. Laborchemische Parameter

Alle Laborparameter wurden für den Tag erfasst, an dem erstmals die Kriterien für eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock erfüllt wurden. Die Ergebnisse gibt Tab. 14 wieder.

Tab. 14 Laborparameter am 1.Tag der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks

	Einheit	Patienten- anzahl	Mittel- wert	SA	Median	SW
PCT	[ng/ml]	273	19,8	45,7	3,9	0,0-320,0
CRP	[mg/l]	328	208,6	134,1	193,5	1,0-724,0
Leukozyten	[10 ⁹ /l]	328	14,6	10,1	13,3	0,01-78,2
Laktat	[mmol/l]	319	3,6	4,2	2,1	1,0-31,0
Kreatinin	[μmol/l]	328	225,1	183,2	170,5	39,5- 1719,0
Harnstoff	[mmol/l]	326	15,0	11,1	11,9	1,0-66,0
Bilirubin	[μmol/l]	316	44,3	90,6	21,0	6,0-905,0
Thrombozyten	[10 ⁹ /l]	328	164,2	115,0	141,0	6,0-780,0

SA: Standardabweichung; SW: Spannweite; PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein

4.2.4. Organdysfunktion und Organversagen

Die Anzahl versagender Organe lag im Gesamtkollektiv im Median bei 3,0 (SW 1-4). Für Patienten der A-ITS lag dieser Wert bei 2,0, für Patienten der I-ITS bei 3,0. Angaben zur Häufigkeit der Organversagen und der assoziierten Letalität fasst Tab. 15 zusammen. In Abb. 12 sind die Häufigkeiten versagender Organe im innerklinischen Vergleich dargestellt.

Tab. 15 Häufigkeiten von Organversagen und assoziierte Letalität

Organversagen	Häufigkeit	Krankenhausletalität
Herz-Kreislauf-System	95,7%	43,6%
Lunge	85,1%	43,7%
Niere	54,9%	55,6%
Leber	10,7%	65,7%
Anzahl Organversagen		
1	11,9%	30,8%
2	37,8%	26,6%
3	43,3%	54,9%
4	7,0%	73,9%

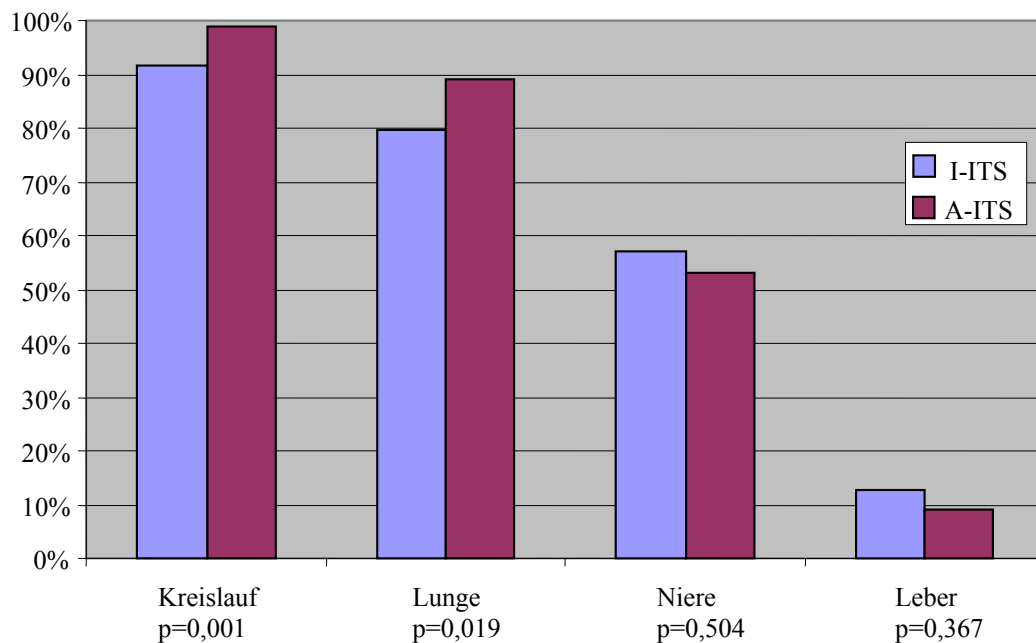


Abb. 12 Häufigkeiten von Organversagen im innerklinischen Vergleich

A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

In Tab. 16 und Tab. 17 finden sich Angaben zur Häufigkeit und Anzahl versagender Organe im nationalen und internationalen Vergleich.

Tab. 16 Häufigkeiten von Organversagen im nationalen und internationalen Vergleich

Organ-versagen	Rostocker Studie	Engel [45]	Audebert [95]	Wichmann [97]	Vesteinsdottir [96]	Vincent [84]	Padkin [86]	Angus [82]	Martin [81]
Herz-Kreislauf-System	96%	kA	85% ^a	95%	96%	63%	88%	24%	7%
Lunge	85%	52%	90% ^b	95%	69%	50%	81%	46%	18%
Niere	55%	42%	35%	68%	39%	51%	18%	22%	15%
Leber	11%	kA	kA	51%	7%	12%	kA	1%	kA

kA: keine Angabe

^a Patienten mit Vasopressorthherapie; ^b Patienten mit mechanischer Beatmung

Tab. 17 Anzahl versagender Organe im Vergleich zu anderen Studien

Anzahl versagender Organe	Rostocker Studie	Vesteinsdottir [96]	Vincent [84]	Padkin [86]	Angus [82]
1	11,9%	11%	25,3%	16,4%	73,6%
2	37,8%	24%	38,3%	34,4%	20,7%
3	43,3%	24%	23,5%	30,8%	4,7%
4	7,0%	40%	12,9%	14,7%	1,0%

Ein Lungenversagen wurde bei 85,1 % (n=279) aller Patienten dokumentiert, mit gleicher Häufigkeit bei Frauen und Männern (83,0 % bzw. 86,0 %). Bei 270 dieser Patienten konnte ein pO₂/FiO₂ Wert für Tag 1 der schweren Sepsis erhoben werden. An diesem Tag lagen 89,6 % (n=242) dieser Patienten gleich oder unter einem pO₂/FiO₂ Wert von 300. Von allen Patienten mit dokumentierten Lungenversagen wurden 97,8 % (n=273) invasiv beatmet, davon 92,7 % (n=253) bereits an Tag 1 der schweren Sepsis. Die mediane Beatmungsdauer lag bei 11 Tagen (SW 1-87) bzw. 264 Stunden (SW 6-1944). An Tag 1 der Sepsis hatten 12 Patienten einen pO₂/FiO₂ Wert ≤ 300, wurden jedoch nicht invasiv beatmet. Bei sechs dieser Patienten war ein Lungenversagen dokumentiert, für zwei dieser Patienten lag eine Patientenverfügung vor, in der man sich gegen eine invasive Beatmung entschieden hatte.

Tab. 18 gibt die Häufigkeit und Parameter des Lungenversagens im innerklinischen Vergleich wieder.

Tab. 18 Häufigkeit von Lungenversagen im innerklinischen Vergleich

	Gesamt- kollektiv (n=328)	Patienten der A-ITS (n=186)	Patienten der I-ITS (n=142)	p-Wert^a
Lungenversagen	85,1%	89,2%	79,6%	0,019
Invasive Beatmung (n=273)	97,8%	100%	94,7%	0,004
Beatmungstage (Median, SW)	11 1-87	13,5 1-87	8 1-66	0,005
Beatmungsstunden (Median, SW)	264 6-1.944	330 7-1.944	180 6-1.866	0,008

^a bezogen auf Patienten der A-ITS und I-ITS

SW: Spannweite; A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Ein akutes Nierenversagen (ANV) im Rahmen der Sepsis trat bei 54,9 % der Patienten (n=180) auf. Frauen entwickelten mit 62,7 % häufiger ein ANV als Männer mit 51,3 % (p=0,056). Rund ein Drittel (32,2 %) aller Patienten mit ANV litten an einer chronischen Nierenerkrankung. Das mediane Alter der Patienten mit ANV lag bei 68 Jahren (SW 21-96), die mediane ITS-Liegedauer bei 13,5 Tagen (SW 1-116) und die Krankenhausletalität bei 55,6 %. Dabei war die Krankenhausletalität der Patienten mit vorbestehender chronischer Nierenerkrankung niedriger, als die der Patienten ohne chronische Nierenerkrankung (50,0 % vs. 58,2 %, p=0,337). Patienten, die im Rahmen der schweren Sepsis ein akutes Nierenversagen entwickelten, hatten ein signifikant höheres Risiko zu versterben. Abb. 13 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Patienten mit und ohne ANV, sowie für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

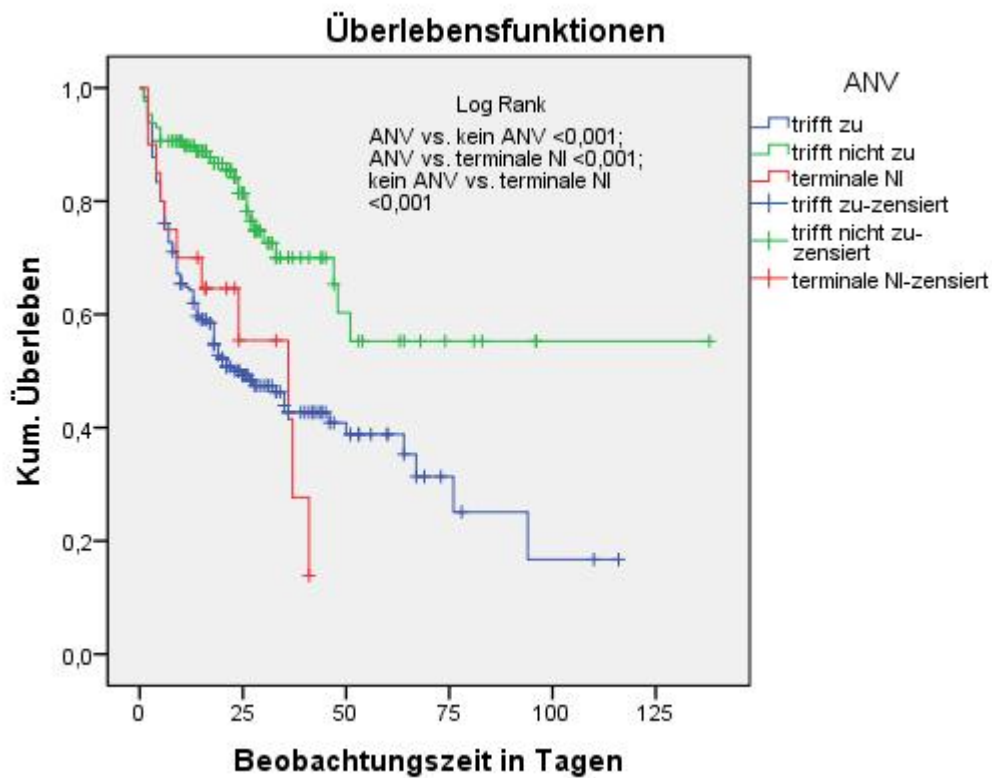


Abb. 13 Kaplan-Meier Überlebenskurve für Patienten mit und ohne akutes Nierenversagen und für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

ANV: akutes Nierenversagen; NI: Niereninsuffizienz

Bei 55,0 % (n=99) der Patienten mit ANV kam ein Nierenersatzverfahren (NEV) zur Anwendung. Abb. 14 zeigt die prozentuale Häufigkeit der genutzten NEV.

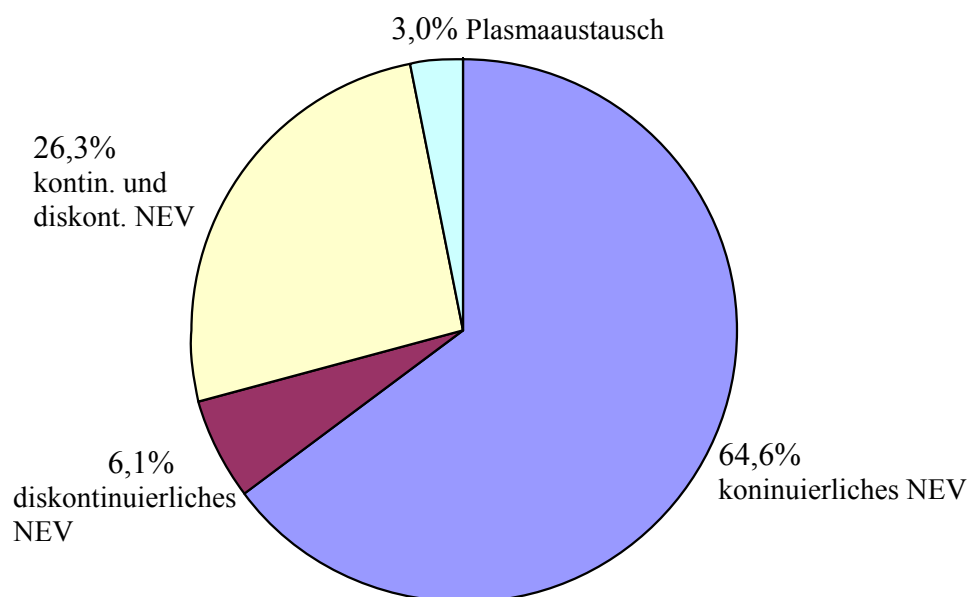


Abb. 14 Häufigkeiten unterschiedlicher Nierenersatzverfahren (NEV) und Plasmaaustausch in Prozent bei Patienten mit akutem Nierenversagen

Bei insgesamt 51,1 % (n=92) aller Patienten mit ANV wurde ein kontinuierliches NEV angewendet. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 4 Tagen (SW 1-40). Bei 18,3 % (n=33) der Patienten mit ANV kam ein diskontinuierliches NEV zur Anwendung. Dabei lag die mediane Behandlungszeit bei 2 Tagen (SW 1-15).

Tab. 19 gibt die Häufigkeiten von ANV und NEV im innerklinischen Vergleich wieder.

Tab. 19 Häufigkeit von ANV und Nierenersatzverfahren im innerklinischen Vergleich

	Gesamtkollektiv (n=328)	Patienten der A-ITS (n=186)	Patienten der I-ITS (n=142)	p-Wert^a
ANV	54,9%	53,2%	57,0%	0,504
Männerquote	51,3%	48,0%	55,6%	0,285
Frauenquote	62,7%	64,4%	60,5%	0,836
NEV bei Patienten mit ANV	55,0%	56,6%	53,1%	0,655

^abezogen auf Patienten der A-ITS und I-ITS

ANV: akutes Nierenversagen, NEV: Nierenersatzverfahren, A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Von den 20 Patienten (17 der I-ITS, 3 der A-ITS) mit terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Hämodialyse wurden 19 während des ITS-Aufenthaltes mit einem NEV therapiert. Bei neun Patienten (47,4 %) wurde sowohl ein kontinuierliches als auch ein diskontinuierliches Verfahren angewendet, bei sechs Patienten (31,6 %) ausschließlich ein diskontinuierliches, und bei vier Patienten (21,2 %) ausschließlich ein kontinuierliches NEV. Die mediane Behandlungsdauer lag bei drei Tagen (SW 1-13) für ein diskontinuierliches Verfahren, und bei drei Tagen (SW 1-14) für ein kontinuierliches Verfahren. Das mediane Alter der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz lag bei 73 Jahren (SW 45-80), die mediane ITS-Liegezeit betrug 11 Tage (SW 2-37), die Krankenhausletalität 55,0 %.

Ein akutes auf chronisches Leberversagen im Rahmen der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks entwickelten 4,9 % (n=16) aller Patienten. Die Krankenhausletalität dieser Gruppe lag bei 75,0 %. Ein akutes Leberversagen (ALV) ohne vorbestehende Lebererkrankung entwickelten 5,8 % (n=19) aller Patienten. Die Krankenhausletalität dieser lag bei 57,9 %. In Tab. 20 sind epidemiologische und medizinische Kennwerte der beschriebenen Gruppen zusammengefasst.

Tab. 20 Charakteristika von Patienten mit chronischer Lebererkrankung und/oder akutem Leberversagen

Parameter / Patientengruppe	Gesamt-kollektiv (n=328)	Chronische Leber - erkrankung ohne ALV (n=39)	ALV ohne chronische Leber-erkrankung (n=19)	Leberversagen - akut auf chronisch (n=16)
Alter in Jahren	67 (18-96)	62 (29-78)	66 (22-80)	54 (28-70)
ITS- LD in Tagen	14 (1-145,8)	14 (1-86)	19 (1-146)	12,5 (2-37)
KH-Letalität	42,7%	53,8%	57,9%	75,0%
Bilirubin in µmol/l	21,0 (5,9-905)	23,1 (7,1-64,8)	119,5 (89-534)	256,0 (94,6-905,0)
APACHE°II Score	24 (6-48)	28 (9-48)	23 (10-48)	26,5 (7-38)
SOFA-Score	13 (3-22)	14 (3-22)	14 (7-28)	16 (11-21)

Angaben als Median und Spannweite, ALV: akutes Leberversagen, KH: Krankenhaus, LD: Liegedauer

Ein Leberdialyseverfahren kam bei vier der 35 Patienten mit ALV zur Anwendung: bei einem Patienten wurde das MARS-Verfahren (Molecular Adsorbents Recirculation System) angewendet (Behandlungsdauer (BD) 2 Tage), bei einem weiteren Patienten eine SPAD-Therapie (Single Pass Albumin Dialysis) (BD 1 Tag). Zwei Patienten wurden sowohl mit dem MARS-Verfahren (BD 1 Tag bzw. 3 Tage), als auch mit einer SPAD-Therapie (BD jeweils 3 Tage) behandelt.

Eine Leberdysfunktion war bei 12,8 % (n=42) aller Patienten nachweisbar. Zwei dieser Patienten entwickelten im weiteren Sepsisverlauf ein ALV. Die Krankenhausletalität lag in dieser Gruppe bei 40,5 %.

Hinsichtlich der Häufigkeiten von ALV und Leberdysfunktion traten innerklinisch teilweise signifikante Unterschiede auf, die in Tab. 21 wiedergegeben sind. Zwischen den Geschlechtern ergaben sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tab. 21 Häufigkeiten von akutem Leberversagen und Leberdysfunktion im innerklinischen Vergleich

	Gesamtkollektiv (n=328)	Patienten der A-ITS (n=186)	Patienten der I-ITS (n=142)	p-Wert^a
ALV (Patientenanzahl)	35 (10,7%)	17 (9,1%)	18 (12,7%)	0,367
Leberdialyse (Patientenanzahl)	4	1	3	---
Leberdysfunktion (Patientenanzahl)	42 (12,8%)	30 (16,1%)	12 (8,5%)	0,045

^abezogen auf Patienten der A-ITS und I-ITS

ALV: Akutes Leberversagen; A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Ein Kreislaufversagen trat bei 95,7 % (n=314) aller Patienten auf, bei den Männern waren es 95,1 % (n=215), bei den Frauen 97,1 % (n=99). Alle Patienten bis auf zwei wurden mit einem Vasopressor und/oder Inotropikum behandelt. Bei den zwei unbehandelten Patienten wurde wegen einer vorliegenden Grunderkrankung mit infauster Prognose, bzw. aufgrund einer Patientenverfügung auf eine derartige Therapie verzichtet. Eine Patientin wurde ohne dokumentiertes Kreislaufversagen mit Katecholaminen behandelt, so dass insgesamt 95,4 % (n=313) aller Patienten im Rahmen der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks Vasopressoren und/oder Inotropika erhielten. Die jeweiligen Häufigkeiten der verwendeten Substanzen sind in Abb. 15 dargestellt.

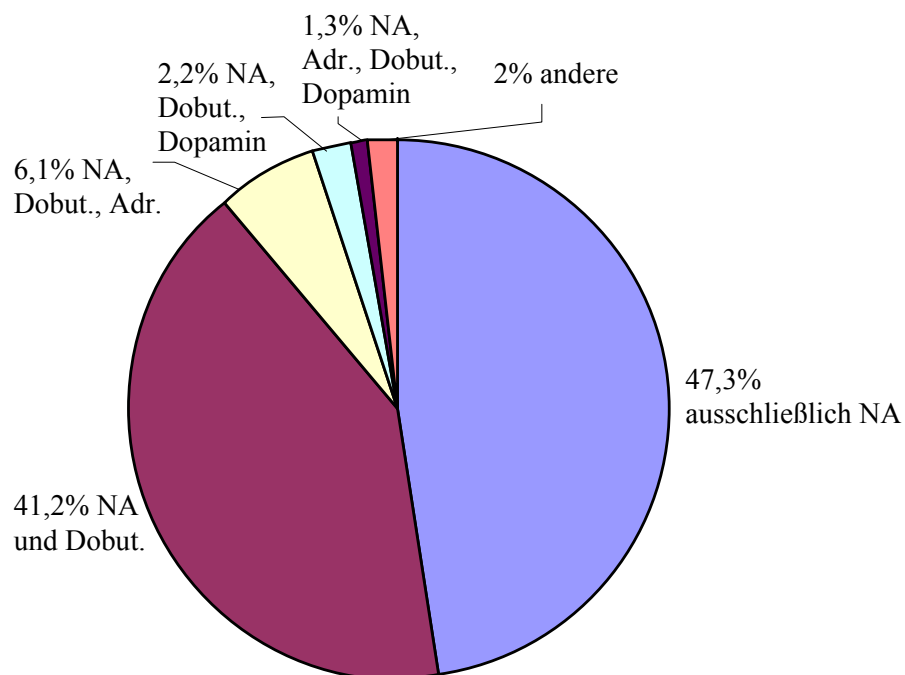


Abb. 15 Häufigkeiten verwendeter Katecholamine bezogen auf alle Patienten mit Katecholamintherapie

NA: Noradrenalin, Adr.: Adrenalin; Dobut.: Dobutamin

Die mediane Behandlungsdauer mit Katecholaminen lag bei 6 Tagen (SW 1-42). Die mittlere und mediane Gesamtmenge der einzelnen Substanzen pro Patient sind in Tab. 22 angegeben.

Tab. 22 Gesamtmenge verschiedener Katecholaminen pro Patient

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Spannweite
Noradrenalin [mg] (n=311)	145,9	222,5	57,1	0,4-1503,0
Dobutamin [mg] (n=160)	2889,7	4675,5	1367,0	3,3-39125,5
Adrenalin [mg] (n=26)	34,1	49,3	12,2	1,4-198,7
Dopamin [mg] (n=13)	427,7	442,9	324,0	1,6-1340,0

Tab. 23 gibt die Häufigkeiten und Charakteristika der Katecholamintherapie im innerklinischen Vergleich wieder.

Tab. 23 Katecholamintherapie im innerklinischen Vergleich

	Gesamtkollektiv (n=328)	Patienten der A-ITS (n=186)	Patienten der I-ITS (n=142)	p- Wert^a
Katecholamintherapie	95,4%	98,4%	91,5%	0,006
Behandlungsdauer (Median, SW in Tagen)	6 1-42	7 1-41	5 1-31	0,005
Gesamtdosis pro Patient Noradrenalin (Median, SW in mg)	57,1 0,4-1503,0	45,2 0,6-1503,0	98,2 0,4-1435,2	0,001
Gesamtdosis pro Patient Dobutamin (Median, SW in mg)	1367,0 3,3-39125,5	1145,0 47,5-18912,5	1924,0 3,3-39125,5	0,036

^abezogen auf Patienten der A-ITS und I-ITS

SW: Spannweite, A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Abschließend gibt Tab. 24 einen Überblick der therapeutischen Interventionen im nationalen und internationalen Vergleich.

Tab. 24 Therapeutische Interventionen im nationalen und internationalen Vergleich

	Rostocker Studie	Audebert [95]	Engel [1]	Vincent [84]	Annane^a [73]
Mechanische Beatmung	83%	90%	79,8%	80%	81%
Nierenersatztherapie	30%	kA	20,2%	20%	25%
Therapie mit Vasopressoren	95%	85%	65,3%	kA	85%

^anur Patienten mit septischen Schock; kA: keine Angabe

4.2.5. Prognosefaktoren

Der mediane SOFA - Score aller Patienten lag bei 13 Punkten (SW 3-22), der mediane APACHE II-Score bei 24 Punkten (SW 6-48). Es zeigten sich jeweils hoch signifikante Unterschiede beider Scores zwischen Überlebenden und Verstorbenen ($p < 0,001$), wie in Tab. 25 dargestellt. Abb. 16 zeigt die Verteilung der Patienten auf Untergruppen des APACHE II-Scores und den jeweiligen Anteil der Verstorbenen.

Tab. 25 APACHE II-Score bei ITS-Aufnahme und SOFA-Score bei Sepsisbeginn bei Überlebenden und Verstorbenen

Score	Mittelwert \pm SA	Median	Spannweite	p-Wert
APACHE II				
- Überlebende	22,4 \pm 7,8	22,0	6,0 – 40,0	< 0,001
- Verstorbene	27,0 \pm 8,9	27,0	7,0 – 48,0	
SOFA				
- Überlebende	11,8 \pm 3,7	12,0	3,0 – 22,0	0,001
- Verstorbene	13,2 \pm 3,7	14,0	5,0 – 22,0	

SA: Standardabweichung

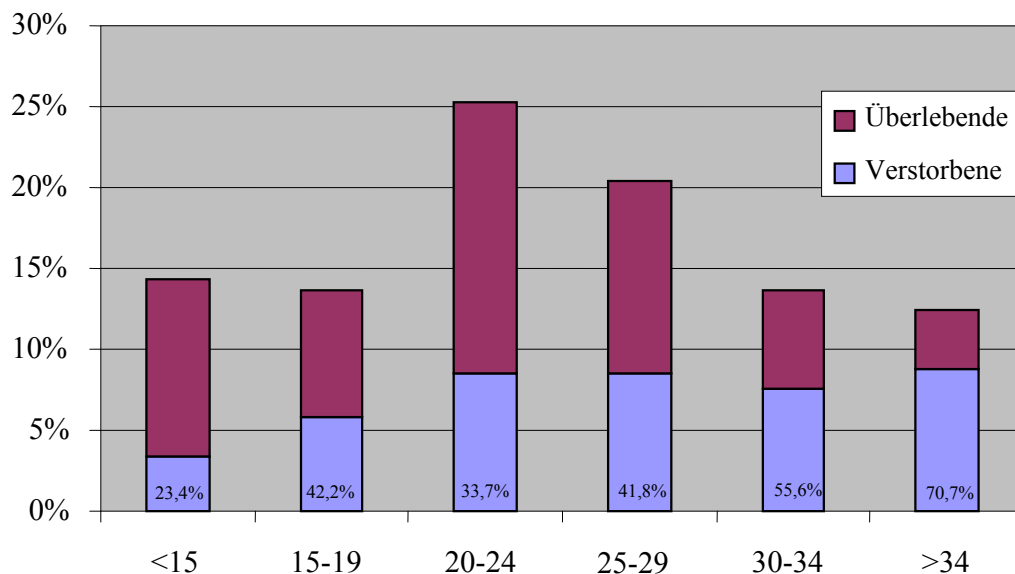


Abb. 16 Verteilung der Patienten auf Untergruppen des APACHE II-Scores mit Darstellung der anteilig Verstorbenen in %

In Abb. 17 ist die Verteilung der Patienten auf die Untergruppen des APACHE II-Scores zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme im innerklinischen, und in Tab. 26 im nationalen und internationalen Vergleich wiedergegeben. Bezüglich des SOFA – Scores zeigten sich innerklinisch keine signifikanten Unterschiede.

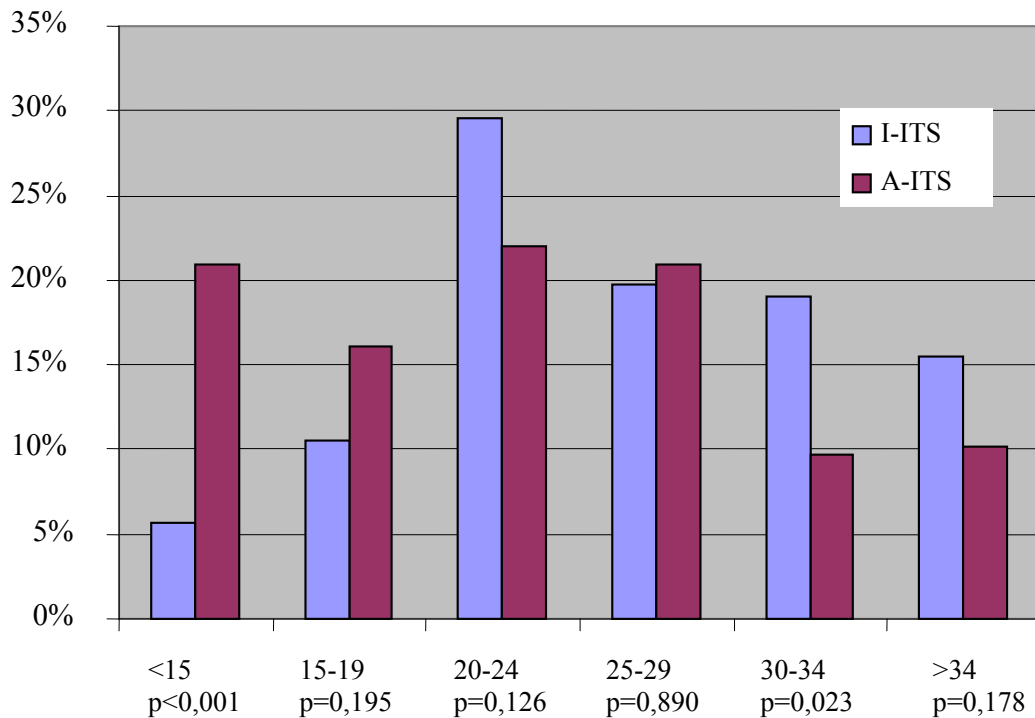


Abb. 17 Häufigkeiten von APACHE II-Untergruppen im innerklinischen Vergleich
A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Tab. 26 APACHE II- und SOFA-Score im Vergleich zu anderen Sepsisstudien

	Rostocker Studie	Engel [1]	Audebert [95]	Silva [88]	Brun-Buisson [87]	Vincent [84]	Vesteinsdottir [96]
APACHE II -Score	24 6-48	19 13-24	22±7	19 14-24	kA	kA	21±8
SOFA-Score	13 3-22	8 5-11	kA	6 4-9	9 1-24	6,5±4,0	9±4

Angaben als Median und Spannweite bzw. als Mittelwert ± Standardabweichung
kA: keine Angabe

Als prognostisch bedeutsame Laborparameter wurden Procalcitonin (PCT), Laktat und Kreatinin gewertet. In Tab. 27 sind deren statistische Maßzahlen zur Lage und Streuung vergleichend zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten dargestellt. Zwischen diesen Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede für Laktat und Kreatinin, jedoch nicht für Procalcitonin.

Tab. 27 Laborparameter im Vergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden

Parameter	Anzahl Patienten	Mittelwert \pm SA	Median	Spannweite	p-Wert
PCT in [ng/ml]	273				
-Überlebende	161	16,3 \pm 30,5	4,1	0,09-177,0	0,975
-Verstorbene	112	25,0 \pm 61,2	3,2	0,15-320,0	
Laktat in [mmol/l]	319				
-Überlebende	183	2,7 \pm 2,6	1,8	0,5-20	<0,001
-Verstorbene	136	4,9 \pm 5,4	2,9	0,5-31	
Kreatinin in [μmol/l]	328				
-Überlebende	188	207,2 \pm 168,1	152,5	39,5-1087,0	0,003
-Verstorbene	140	249,1 \pm 199,8	207,0	52,1-1719,0	

PCT: Procalcitonin; SA: Standardabweichung

Die folgenden zwei Tabellen (Tab. 28 und 29) und Abbildungen (Abb. 18 und 19) geben den Einfluss der Anzahl chronischer Erkrankungen und der Anzahl versagender Organe auf Alter, Letalität, Liegedauer, Scores und Überlebenszeit von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischen Schock wieder. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Krankenhausletalität mit zunehmender Anzahl chronischer Erkrankungen ($p=0,022$) bzw. versagender Organe ($p<0,001$). Ein Einfluss auf die Liegedauer im statistisch signifikanten Bereich ließ sich für die ITS-Liegezeit durch die Anzahl versagender Organe nachweisen ($p<0,001$).

Tab. 28 Einfluss der Anzahl (k) chronischer Erkrankungen auf Liegedauer und Letalität

Parameter/Anzahl chronischer Erkrankungen	k=0 (n=64)	k=1 (n=98)	k=2 (n=92)	k=3 (n=53)	k=4 (n=20)	p-Wert
Häufigkeit ^a	19,5%	29,9%	28,0%	16,2%	6,1%	---
Alter (Median, SW)	57 20-86	67 22-89	70 18-96	70 37-89	67 46-87	0,002
Krankenhausletalität (in %)	28,1%	37,8%	50,0%	50,9%	60,0%	0,022
ÜLZ der Verstorbenen (Median, SW in Tagen)	7 1-50	9 1-76	6 1-94	7 2-51	17 3-37	n.s.
ITS-Liegedauer (Median, SW in Tagen)	18,5 1-146	13 1-86	13,5 1-101	9 2-81	18,5 3-49	n.s.
Krankenhaus- Liegedauer (Median, SW in Tagen)	25,5 2-145,8	25,6 1,4-108	27 1-119,3	25,6 1,8-124	28,1 3,4-81,9	n.s.
Anzahl von OV (Median, SW)	2 1-4	3 1-4	3 1-4	2 1-4	3 1-3	0,020
APACHE-II Score (Median, SW)	21 7-40	24 6-44	26 6-48	24 8-48	25,5 9-41	0,021

^a Summe ergibt nicht 100%, da auf die Angabe von k=5 (n=1) verzichtet wurde;
SW: Spannweite; ÜLZ: Überlebenszeit; OV: Organversagen; n.s.: nicht signifikant

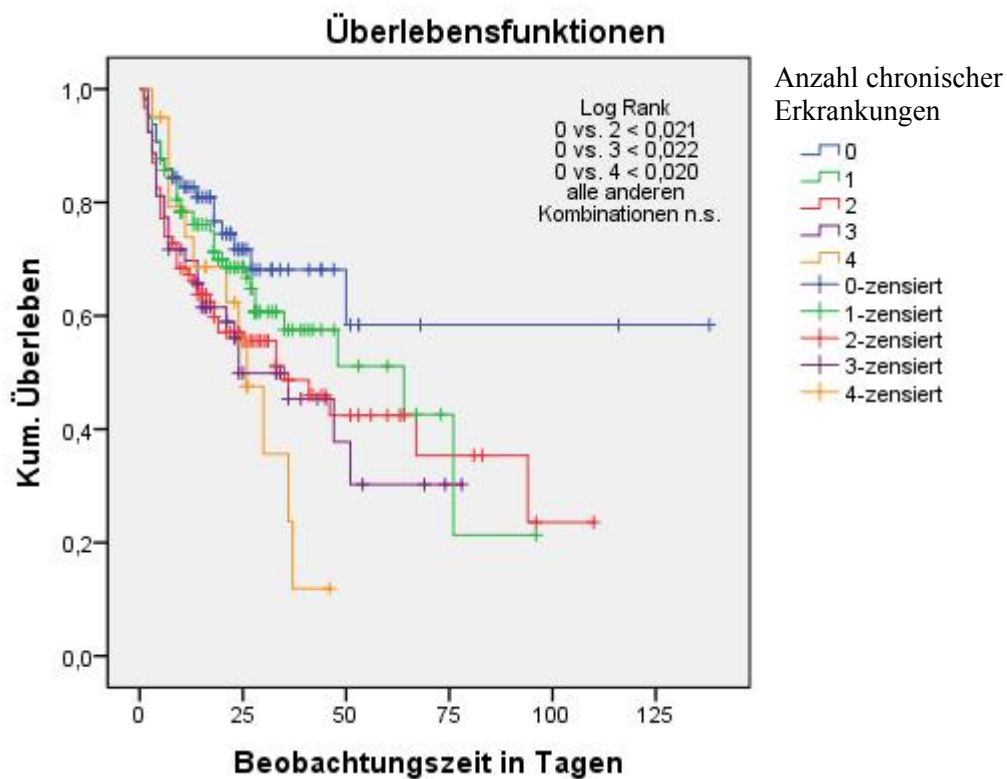


Abb. 18 Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Anzahl chronischer Erkrankungen
n.s.: nicht signifikant

Tab. 29 Einfluss der Anzahl versagender Organe auf Liegedauer und Letalität

Parameter/Anzahl versagender Organe	1 OV (n=39)	2 OV (n=124)	3 OV (n=142)	4 OV (n=23)	p-Wert
Alter (Median, SW)	67 46-89	68,5 18-87	67 21-96	59 25-78	n.s.
Krankenhausletalität (in %)	30,8%	26,3%	54,9%	73,9%	<0,001
ITS-LD (Median, SW in Tagen)	5 1-28	17 1-78	14,5 1-146	20 1-116	<0,001
Krankenhaus-Liegedauer (Median, SW in Tagen)	22,6 1,4-61,1	26,2 2-108	15 1-146	27,8 6,8-124	n.s.
ÜLZ der Verstorbenen (Median, SW in Tagen)	5,5 1-27	10 1-51	8 1-76	9 1-94	n.s.
Anzahl von chron. Erkrankungen (Median, SW)	2 0-4	2 0-5	1 0-4	1 0-3	0,020
APACHE-II Score (Median, SW)	21 7-34	22,5 6-42	28 7-48	24 7-48	<0,001
SOFA-Score (Median, SW)	8 3-15	12 4-17	14,5 3-22	16 7-22	<0,001

OV: Organversagen; LD: Liegedauer; SW: Spannweite; ÜLZ: Überlebenszeit;
n.s.: nicht signifikant

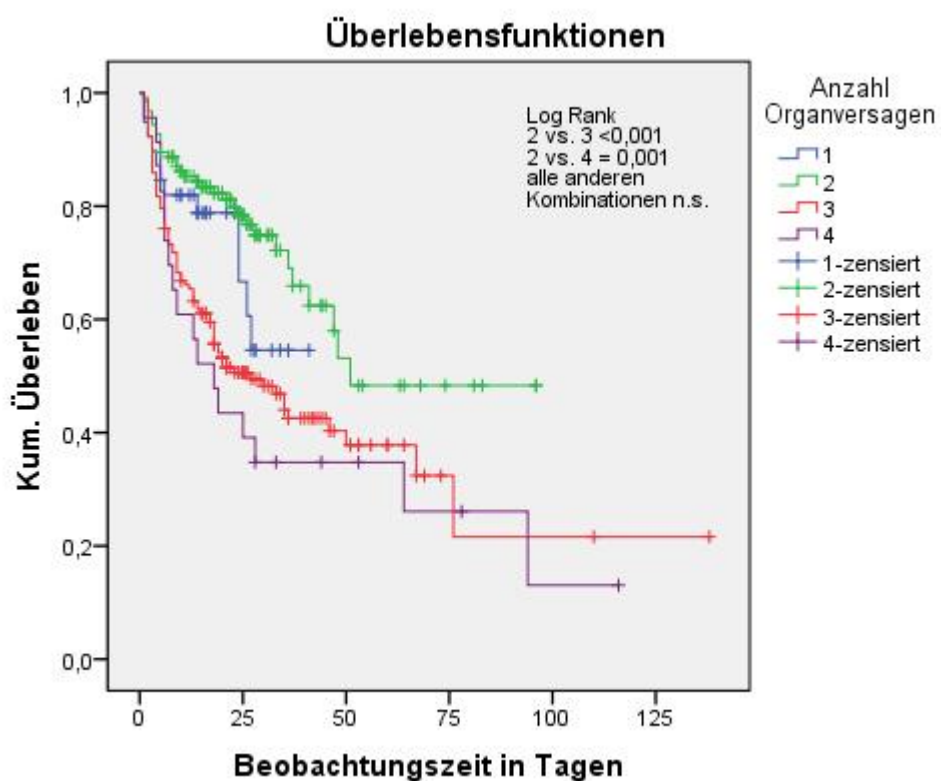


Abb. 19 Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Anzahl versagender Organe

4.2.6. Mikrobiologische Parameter

Der klinisch vermutete Hauptfokus der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks war bei 61,9 % der Patienten respiratorisch, bei 19,5 % abdominal, bei 4,9 % urogenital, bei 3,7 % in den Knochen oder Weichteilen, bei 7,0 % in der Blutbahn oder im Herz und bei 1,5 % im zentralen Nervensystem (ZNS) lokalisiert. Bei 1,5 % der Patienten blieb der Fokus klinisch unklar. Bei 60,1 % aller Patienten (n=197) ließ sich am vermuteten Hauptfokus ein signifikanter Keimnachweis erbringen, davon waren 16,8 % Mischinfektionen. Es ergibt sich das in Abb. 20 dargestellte Bild. Abb. 21 zeigt die Hauptfoci im innerklinischen Vergleich.

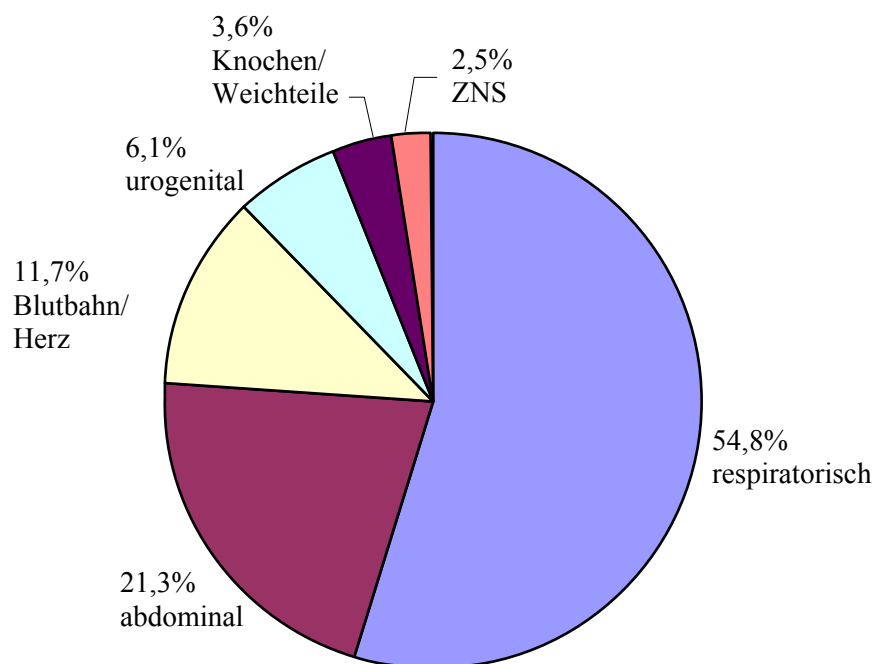


Abb. 20 Sepsisfoci mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion (n=197)

ZNS: zentrales Nervensystem

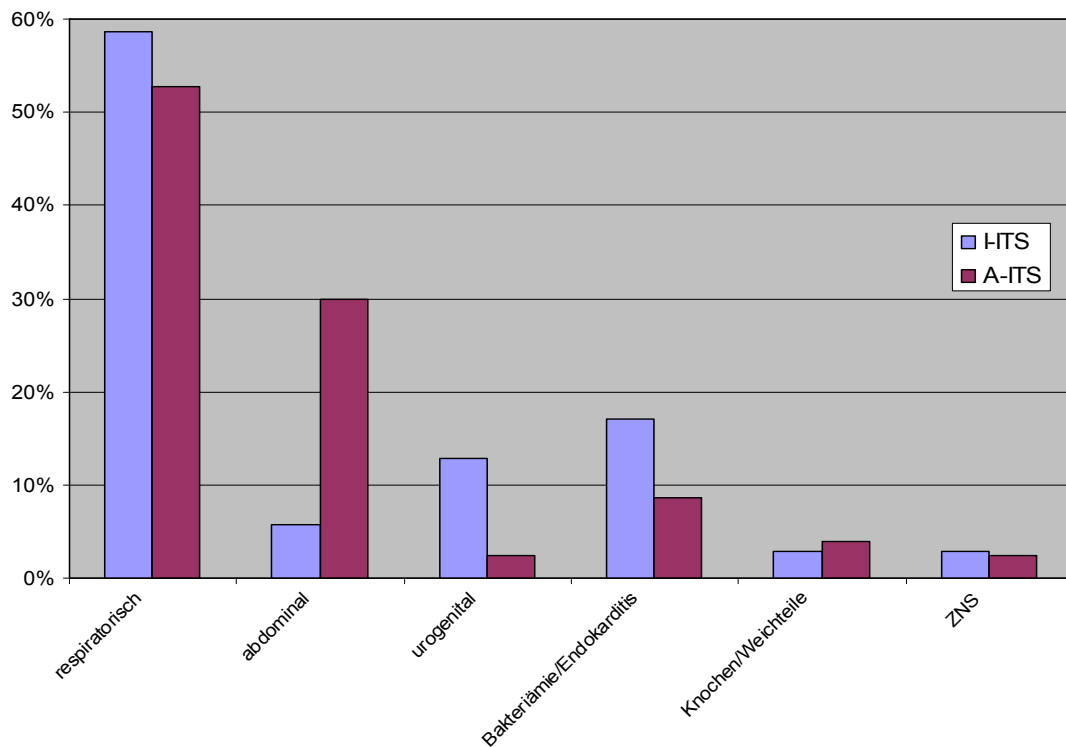


Abb. 21 Sepsisfoci im innerklinischen Vergleich ($p < 0,001$)

ZNS: zentrales Nervensystem; A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Abb. 22 gibt die Verteilung der am Hauptfokus nachgewiesenen Erreger in grampositive und gramnegative Bakterien, Pilze und Viren wieder. Zwischen den Patienten der A-ITS und I-ITS, sowie zwischen den Geschlechtern gab es hinsichtlich dieser Verteilung keine statistisch signifikanten Unterschiede.

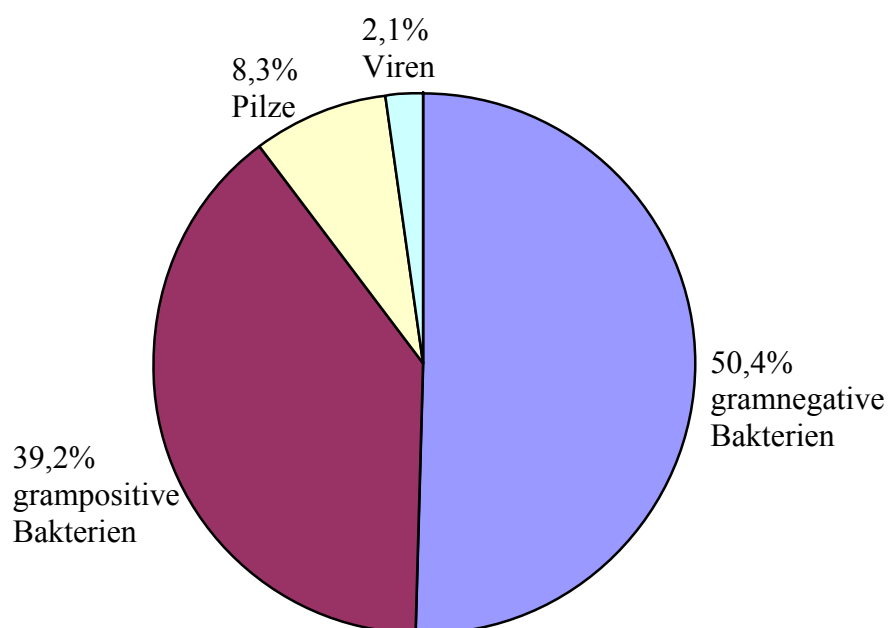


Abb. 22 Keimspektrum am Sepsisfokus (n=197)

In den mikrobiologischen Proben der 197 Patienten mit Keimnachweis wurden insgesamt 284 Erreger nachgewiesen. Ihre Häufigkeiten sind in Tab. 30 zusammengestellt.

Tab. 30 Häufigkeiten aller nachgewiesener Mikroorganismen am Sepsisfokus (n=284)

Erreger	Häufigkeit	Prozent
Grampositive Bakterien	122	43,0%
Staph.aureus	32	11,3%
MRSA	7	2,5%
KNS	16	5,6%
Enterococcus spp.	33	11,6%
Streptococcus spp.	18	6,3%
Andere grampositive Kokken	2	0,7%
Grampositive Stäbchen	14	4,9%
Gramnegative Bakterien	133	46,8%
E.coli	44	15,5%
Klebsiella spp.	13	4,6%
Enterobacter spp.	21	7,4%
Proteus spp.	8	2,8%
Pseudomonas spp.	14	4,9%
Haemophilus spp.	12	4,2%
Stenotrophomonas maltophilia	5	1,8%
Legionellen	1	0,4%
Neisserien	1	0,4%
Acinetobacter spp.	3	1,1%
Andere gramnegative Bakterien	11	3,9%
Pilze	24	8,4%
Candida spp.	17	6,0%
Aspergillus spp.	7	2,5%
Atypische Bakterien ^a	3	1,1%
Viren	2	0,7%
Gesamt	284	100,0%

^a Mykobakterien, Chlamydien, Rickettsien

MRSA: Methicillin resistenter Staphylococcus aureus

KNS: Koagulasenegative Staphylococci

Von den 197 Patienten mit Erregernachweis am Hauptfokus waren 31,0 % (n=61) zusätzlich respiratorisch und/oder urogenital mit Pilzen kolonisiert. 53,3 % (n=105) der 197 Patienten hatten im Zeitfenster von fünf Tagen vor, bis sieben Tage nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks, mindestens eine weitere mikrobiologisch nachgewiesene Infektion (andere Erreger am gleichen Fokus und/oder anderer Fokus). Bei 19,3 % (n=38) der Patienten wurde mehr als sieben Tage nach Diagnosestellung mindestens eine weitere Infektion mikrobiologisch bestätigt.

Bei 39,9 % (n=131) der Patienten konnte am klinisch vermuteten Hauptfokus kein mikrobiologischer Erregernachweis erbracht werden. Jedoch hatte gut ein Drittel (33,6 % (n=44)) dieser Patientengruppe im Zeitfenster von fünf Tagen vor, bis sieben Tage nach der Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks, mindestens eine mikrobiologisch nachgewiesene Infektion an einem anderen Fokus, als den klinisch vermuteten Hauptfokus. 16,0 % der Patienten hatten mehr als sieben Tage nach Diagnosestellung mindestens eine weitere mikrobiologisch bestätigte Infektion. Insgesamt lag die Rate mikrobiologisch nachgewiesener Infektionen während des ITS-Aufenthaltes in dieser Gruppe bei 38,2 % (n=50).

Für das Gesamtkollektiv ergibt sich folgendes: eine Infektion während des ITS-Aufenthaltes konnte bei 75,3 % (n=247) aller Patienten mikrobiologisch nachgewiesen werden, kein Keimnachweis gelang dementsprechend bei 24,7 % (n=81) der Patienten. Einen Überblick dazu und zum innerklinischen Vergleich gibt Tab. 31. Bei den Männern ließ sich mit 63,7 % am Hauptfokus häufiger ein Keimnachweis erbringen als bei den Frauen mit 52,0 % (p=0,51). Für die Rate an Erregernachweisen während des gesamten ITS-Aufenthaltes bestand dieser Unterschied nicht mehr.

Tab. 31 Mikrobiologisch bestätigte Infektionen im Gesamtkollektiv und im innerklinischen Vergleich (n=328)

Mikrobiologischer Erregernachweis	Gesamtkollektiv n=328	Patienten der A-ITS (n=186)	Patienten der I-ITS (n=142)	p-Wert^a
-am Hauptfokus	60,1%	68,3%	49,3%	<0,001
-im Zeitfenster um Diagnosestellung ^b	73,5%	82,3%	62,0%	<0,001
-während des ITS-Aufenthaltes	75,3%	84,4%	63,4%	<0,001
Kein Erregernachweis	24,7%	15,6%	36,6%	<0,001

^a bezogen auf Patienten der A-ITS und I-ITS

^b 5 Tage vor bis 7 Tage nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des sept. Schocks
A-ITS: anästhesiologische ITS; I-ITS: internistische ITS

Die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abb. 23 macht deutlich, dass ein fehlender Erregernachweis im Rahmen der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert war (Log Rank $p < 0,001$). Der Sepsisfokus sowie das Keimspektrum hatten hingegen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben.

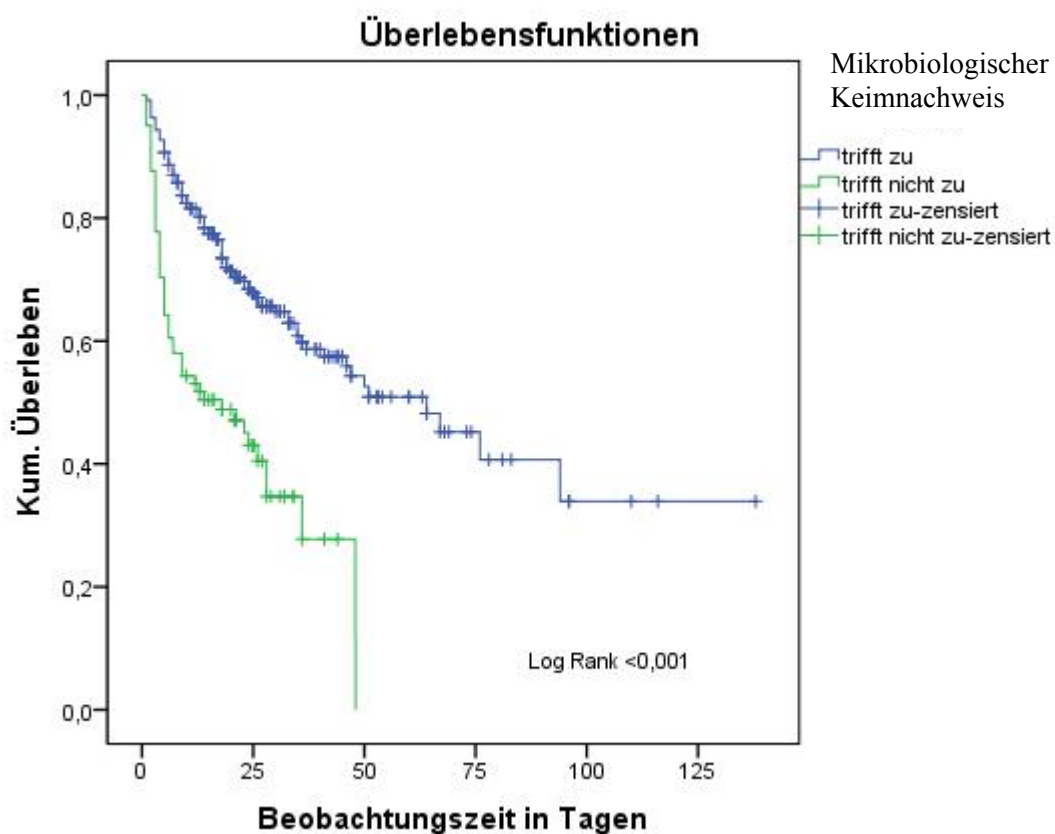


Abb. 23 Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit und ohne mikrobiologischen Keimnachweis während des ITS-Aufenthaltes

Abschließend geben die nächsten drei Tabellen (Tab. 32 – 34) einen Überblick zu mikrobiologischen Parametern im nationalen und internationalen Vergleich.

Tab. 32 Keimspektrum bei Sepsispatienten in verschiedenen Studien

Keimspektrum	Rostocker Studie	Vincent [84]	Martin [81]	Finfer [85]
Grampositive Bakterien	43%	40%	52%	48%
Gramnegative Bakterien	46%	38%	38%	39%
Pilze	8%	17%	5%	6%
Viren	1%	1%	kA	kA
Atypische Keime ^a	1%	1%	kA	0%
Andere/ uncharakterisiert	0%	4%	1,0%	4%
Mischinfektion	17% ^b	18% ^b	5%	58% ^b

^a Mykobakterien, Chlamydien, Rickettsien

^b nachgewiesene Mikroorganismen der Mischinfektionen sind in den anderen Häufigkeiten bereits enthalten

kA: keine Angabe

Tab. 33 Sepsisfoci im nationalen und internationalen Vergleich

Sepsisfokus	Rostocker Studie	Vincent [84] ^a	Engel [1] ^a	Silva [88]	Angus [82]	Finfer [85] ^a
Respiratorisch	55%	68%	63%	66%	44%	53%
Abdominal	21%	22%	25%	5% ^b	9%	19%
Blutbahn / Herz	12%	20%	kA	3% ^c	18%	11%
Urogenital	6%	14%	7%	6%	9%	6%
Knochen / Weichteile	4%	kA	9%	kA	7% ^d	10%
ZNS	3%	kA	kA	kA	1%	3%
Andere	0%	kA	8%	21%	13%	4%

^a zusammen > 100%, da in einigen Fällen mehr als 1 Fokus für die Infektion verantwortlich;

^b Abdomen und chirurgische Wunden; ^c nur Blutbahn; ^d Wunden und Weichteile

ZNS: zentrales Nervensystem; kA: keine Angabe

Tab. 34 Mikrobiologischer Erregernachweis bei Sepsispatienten

	Rostocker Studie	Vincent [84]	Finfer [85]	Martin [81]
Mikrobiologischer Erregernachweis	75%	60%	58%	51%

4.2.7. Risikofaktorenanalyse

Abschließend wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss der prognostisch bedeutsamen Faktoren auf das Überleben in ihrer Gesamtheit beurteilen zu können. In der univariaten Analyse waren zehn Parameter statistisch signifikant (siehe Tab. 35). Patienten mit einem akuten Nierenversagen hatten ein 2,3-fach höheres Risiko zu versterben, als Patienten, die kein ANV entwickelten. Ebenso eine schlechtere Prognose hatten Patienten mit mehr als einem Organversagen, mit chronischen Lebererkrankungen und Patienten mit mehr als einer Grunderkrankung. Patienten, die primär internistisch aufgenommen wurden und Patienten bei denen während des ITS-Aufenthaltes kein Keimnachweis erbracht werden konnte, hatten ebenfalls ein signifikant schlechteres Überleben. Auch das Vorliegen von hohen Kreatinin-, Harnstoff- und Laktatwerten bei Diagnosestellung, sowie ein hoher APACHE II-Score bei Diagnosestellung waren mit einem schlechteren Überleben assoziiert.

Tab. 35 Univariate Risikofaktorenanalyse (Cox-Modell)

Variable	p-Wert	nicht adjustiertes Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall für Hazard-Ratio
Alter ≤67 vs. >67 Jahre	0,103	1,321	0,946-1,845
Geschlecht	0,250	1,229	0,865-1,746
Primäre Fachrichtung -internistisch vs. chirurgisch	<0,001	2,294	1,622-3,245
Akutes Nierenversagen	<0,001	2,254	1,561-3,253
Leberversagen	0,057	1,551	0,987-2,439
Anzahl Organversagen	<0,001	-	-
-2 vs. 1	0,290	0,699	0,360-1,356
-3 vs. 1	0,137	1,588	0,863-2,923
-4 vs. 1	0,099	1,876	0,888-3,964
Diabetes mell. Typ 2	0,730	1,388	0,970-1,986
Herzinsuffizienz	0,592	1,138	0,709-1,828
Chron.Lungenerkrankungen	0,054	1,435	0,994-2,072
Chron.Lebererkrankungen	0,017	1,610	1,089-2,379
Chron.Nierenerkrankungen	0,333	1,191	0,836-1,695
Adipositas	0,099	0,680	0,430-1,076
Maligne Erkrankung	0,074	1,366	0,970-1,923
Anzahl Risikofaktoren	0,066	-	-
-1 vs. 0	0,278	1,366	0,777-2,400
-2 vs. 0	0,029	1,836	1,064—2,400
-3 vs. 0	0,023	1,996	1,099-3,168
-4 vs. 0	0,022	2,347	1,129-4,882
APACHE II-Score	<0,001	-	-
-15-19 vs. < 15	0,097	1,875	0,892-3,942
- 20-24 vs. < 15	0,293	1,454	0,724-2,922
- 25-29 vs. < 15	0,086	1,844	0,918-3,705
- 30-34 vs. < 15	0,020	2,330	1,145-4,740
- > 34 vs. < 15	<0,001	4,532	2,260-9,086
SOFA-Score	0,092	-	-
- 9-11 vs. < 8	0,318	0,729	0,392-1,356
- 12-14 vs. < 8	0,973	1,009	0,586-1,738
- > 14 vs. < 8	0,255	1,352	0,804-2,273
Mikrobiologischer Keimnachweis auf ITS - fehlend vs. bestätigt	<0,001	2,581	1,807-3,686
Procalcitonin [ng/ml]	0,988	-	-

Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	0,050	-	-
->100-170 vs. <100	0,158	1,475	0,860-2,529
->170-300 vs. <100	0,094	1,570	0,927-2,659
->300 vs. <100	0,006	2,154	1,246-3,723
Harnstoff [mmol/l]	0,002	-	-
->7,5-15 vs. <7,5	0,570	1,150	0,710-1,861
->15-30 vs. <7,5	0,013	1,813	1,137-2,892
->30 vs. <7,5	0,001	2,741	1,475-4,994
Laktat [mmol/l]	<0,001	-	-
-2,1-4,0 vs. <2,0	0,051	1,527	0,998-2,334
->4,0 vs. <2,0	<0,001	2,878	1,933-4,285

In das multivariate Modell wurden nur solche Faktoren einbezogen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert $< 0,2$ aufwiesen. Wir wendeten die Vorwärts-Selektionsmethode an, bei welcher zu Beginn keine Variablen im Modell sind. In der Folge werden schrittweise die Variablen integriert, die im Likelihood-Ratio-Test den kleinsten p-Wert zeigen. Die Aufnahme von Parametern endet, wenn keine weiteren Variablen mit einem p-Wert $< 0,05$ außerhalb des Modells sind. Bei unserer Berechnung war das nach sieben Schritten der Fall, wie in Tab. 36 dargestellt.

Als Resultat der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich gereiht entsprechend ihrer Bedeutung als jeweils unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Krankenhausletalität:

- ein Laktatspiegel $> 4,0$ vs. $< 2,0$ bei Diagnosestellung
- ein fehlender mikrobiologischer Keimnachweis
- die Entwicklung eines akutes Nierenversagens
- das Vorliegen einer chronischen Lungenerkrankung
- das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung
- das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung und
- eine primär internistische Aufnahme.

Tab. 36 Multivariate Risikofaktorenanalyse (Cox-Modell)

		p-Wert	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall für Hazard-Ratio
Schritt 1	Fehlender mikrobiologischer Keimnachweis	<0,001	2,481	1,727-3,566
Schritt 2	Laktat [mmol/l]	<0,001	-	-
	-2,1-4,0 vs. < 2,0	0,020	1,660	1,084-2,542
	-> 4,0 vs. < 2,0	<0,001	3,019	2,026-4,498
	Fehlender mikrobiologischer Keimnachweis	<0,001	2,628	1,824-3,788
Schritt 3	Akutes Nierenversagen	0,002	1,850	1,258-2,719
	Laktat [mmol/l]	<0,001	-	-
	-2,1-4,0 vs. < 2,0	0,070	1,491	0,968-2,296
	-> 4,0 vs. < 2,0	<0,001	2,516	1,667-3,798
	Fehlender mikrobiologischer Keimnachweis	<0,001	2,702	1,870-3,905
Schritt 4	Akutes Nierenversagen	<0,001	2,026	1,372-2,992
	Chron.Lungenerkr.	0,001	1,897	1,290-2,788
	Laktat [mmol/l]	<0,001	-	-
	-2,1-4,0 vs. < 2,0	0,710	1,489	0,966-2,296
	-> 4,0 vs. < 2,0	<0,001	2,713	1,790-4,112
	Fehlender mikrobiologischer Keimnachweis	<0,001	2,575	1,776-3,733
Schritt 5	Primäre Fachrichtung -internistisch vs. chirurgisch	0,028	1,528	1,047-2,231
	Akutes Nierenversagen	<0,001	1,995	1,353-2,942
	Chron.Lungenerkr.	0,001	1,892	1,288-2,780
	Laktat [mmol/l]	<0,001	-	-
	-2,1-4,0 vs. < 2,0	<0,068	1,494	0,970-2,301
	-> 4,0 vs. < 2,0	<0,001	2,493	1,639-3,792
	Fehlender mikrobiologischer Keimnachweis	<0,001	2,222	1,504-3,283

Schritt 6	Primäre Fachrichtung -internistisch vs. chirurgisch	0,023	1,556	1,063-2,278
	Akutes Nierenversagen	<0,001	2,130	1,436-3,160
	Chron.Lungenerkr.	0,006	1,738	1,175-2,569
	Laktat [mmol/l]	<0,001	-	-
	-2,1-4,0 vs. < 2,0	0,092	1,449	0,941-2,232
	-> 4,0 vs. < 2,0	<0,001	2,574	1,693-3,913
	Fehlender mikrobiologischer Keimnachweis	<0,001	2,132	1,438-3,160
	Maligne Erkrankung	0,028	1,515	1,046-2,193
Schritt 7	Primäre Fachrichtung -internistisch vs. chirurgisch	0,036	1,509	1,028-2,217
	Akutes Nierenversagen	<0,001	2,111	1,420-3,139
	Chron. Lebererkr.	0,040	1,728	1,165-2,563
	Chron.Lungenerkr.	0,007	1,732	1,170-2,566
	Laktat [mmol/l]	<0,001	-	-
	-2,1-4,0 vs. < 2,0	0,096	1,445	0,937-2,230
	-> 4,0 vs. < 2,0	<0,001	2,481	1,627-3,785
	Maligne Erkrankung	0,022	1,550	1,067-2,254
	Fehlender mikrobiologischer Keimnachweis	<0,001	2,196	1,476-3,268

5. Diskussion

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind häufige Erkrankungen auf deutschen Intensivstationen mit steigender Inzidenz. Trotz intensiver Bemühungen in Forschung und Praxis ist es bisher nicht gelungen, die Letalität septischer Erkrankungen nachhaltig zu reduzieren. So zählen septische Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland [1].

In unserer Erhebung lag das mittlere Alter bei 64,4 Jahren, der Median bei 67,0 Jahren. In der Studie von Engel et al. betrug das mediane Alter aller Patienten mit schwerer Sepsis ebenfalls 67,0 Jahre [1]. In anderen europäischen und internationalen Studien zu Sepsispatienten finden sich mit Medianwerten zwischen 61 bis hin zu 72 Jahren in nicht universitären Häusern ebenfalls vergleichbare Werte [81, 82, 84]. Die Altersunterschiede ergeben sich durch die landestypische Altersstruktur der jeweiligen Länder und durch die Größe und Art der untersuchten Kliniken. So waren Studienkollektive in großen und/ oder universitären Kliniken signifikant jünger als in kleinen Krankenhäusern [1, 82]. Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, bildeten mit 60,7% den Großteil unseres Gesamtkollektivs. Diese altersspezifische Zusammensetzung findet sich mit ähnlichen Werten auch in der Prävalenzstudie des SepNet und großen US-amerikanischen Sepsisstudien [1, 82, 99]. Die beobachtete Tatsache, dass Frauen später im Leben eine Sepsis entwickeln als Männer (mittleres Alter 68,2 versus 62,7 Jahre, $p < 0,001$) fand sich auch in der Studie von Martin et al. [81]. Das Geschlechterverhältnis unseres Kollektivs mit 68,9 % Männern und 31,1 % Frauen entspricht dem anderer europäischer Sepsisstudien [84, 87]. In US-amerikanischen Studien hingegen zeigte sich ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechtes in Sepsiskollektiven, bezogen auf die jeweilige Gesamtbevölkerung hatten Männer aber eine höhere Sepsisinzidenz als Frauen [81, 82]. Der Anteil der Intensivpatienten, die zu einer beliebigen Zeit ihres ITS-Aufenthaltes eine schwere Sepsis aufweisen, wird in der Literatur mit Werten zwischen 11% und 27% angegeben [1, 84, 85-88]. In diesem Bereich lag auch in unserem Patientenkollektiv der Anteil der Intensivpatienten mit schwerer Sepsis bzw. septischen Schock, mit 16,9 % für die A-ITS und 24,4 % für die I-ITS.

Die mediane Krankenhaus-Liegedauer aller Patienten betrug in unserer Erhebung 25,8 Tage, die mediane ITS-Liegedauer 14,0 Tage. Beide Werte liegen über denen, die in anderen Sepsisstudien ermittelt wurden. So liegen die medianen ITS-Liegezeiten von Patienten mit schwerer Sepsis in Europa zwischen 3,6 Tagen und 11,0 Tagen, die

mediane Krankenhaus-Liegedauer zwischen 17,8 und 25,0 Tagen [1, 84, 86, 87]. In der Prävalenzstudie des SepNet finden sich mittlere ITS-Liegezeiten von 12,3 Tagen [1] im Gegensatz zu 19,3 Tagen in unserer Erhebung. Die deutlich längeren ITS-Liegezeiten im Rostocker Universitätsklinikum können zum einen bedingt sein durch die Einrechnung des Aufnahme- und Entlassungstages als je einzelne Tage, zum anderen auch durch die Betrachtung unterschiedlicher Zeiträume auf der Intensivstation. In vielen Sepsisstudien wird die Liegezeit ab dem Tag berechnet, an dem die Diagnose einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks gestellt wurde. In unserer Erhebung wurden auch die ITS-Tage vor Diagnosestellung berücksichtigt, so dass sich die Liegezeit verlängert. Ein weiteres Kriterium, das die ITS- und Krankenhausverweildauer beeinflusst, ist die Größe und Art der Klinik. In großen Kliniken mit mehr als 400 Betten, sowie in Universitätskliniken sind die Liegezeiten für ITS- und Gesamtaufenthalt signifikant länger, als in kleineren Häusern mit weniger als 400 Betten und Häusern ohne Lehrauftrag [1, 82].

Die Krankenhausletalität betrug in unserer Studie 42,7 %, in der internationalen Literatur finden sich Werte zwischen 28,3 % und 47,0 % für Patienten mit schwerer Sepsis [82, 84, 85, 86, 87, 88, 89], und zwischen 52,2 % und 60,1 % für Patienten mit septischen Schock [88, 98]. In der Prävalenzstudie des SepNet [1], in der, wie auch in unserer Erhebung, sowohl Patienten mit schwerer Sepsis als auch mit septischen Schock eingeschlossen wurden, lag die durchschnittliche Gesamtkrankenhausletalität bei 55,2 %. In Häusern mit mehr als 600 Betten bzw. Universitätskliniken lag sie bei 60,0 %.

Unsere Beobachtung, dass Patienten mit primär internistischer Aufnahme eine höhere Krankenhausletalität aufwiesen als primär chirurgische Patienten, findet sich auch in anderen Studien [82, 86, 87]. In unserer Erhebung war jedoch dieser Unterschied stärker ausgeprägt. So lag bei uns die Krankenhausletalität für internistische Patienten bei 55,3 %, während sich in anderen europäischen Studien Angaben zwischen 44,4 % [87] und 51,2 % [86] finden. Ein möglicher Grund dafür kann die höhere Rate an malignen Erkrankungen in unserem Patientenkollektiv, im Vergleich zu anderen Studien sein, worauf an späterer Stelle genauer eingegangen wird. Die chirurgisch elektiven und chirurgischen Notfallpatienten unseres Kollektivs wiesen hingegen mit 27,1 % bzw. 33,0 % eine im europäischen Vergleich geringere Krankenhausletalität auf. So fanden sich in den o. g. Studien Angaben zur Krankenhausletalität von 29,4 % [86] bis 37,5 % [87] für chirurgisch elektive Patienten, und von 41,4 % [87] bis 42,7 % [86] für chirurgische Notfallpatienten.

In unserer Erhebung zeigte sich für die Krankenhausletalität kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Die 28-Tage-Letalität war jedoch bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern. Das heißt, dass in unserem Kollektiv Frauen im Rahmen der Sepsis früher verstarben als Männer. In der Literatur finden sich zu dieser Thematik widersprüchliche Angaben. Einige Studienergebnisse belegen ein besseres Überleben der Frauen [82, 86, 97, 100], andere wiederum ein besseres Überleben der Männer [84, 101, 102]. In weiteren Studien ergab sich kein signifikanter Einfluss durch das Geschlecht [1, 81, 87, 97, 103]. Auch wenn sich in unserer Erhebung keine stetige Zunahme der Letalität mit steigendem Alter nachweisen ließ, war die Letalität in der Gruppe der über 80-Jährigen mit 54,8 % am höchsten. Bei den Frauen gehörten immerhin 27,5 % aller Frauen dieser Gruppe an, im Gegensatz zu nur 6,2 % aller Männer. Auch insgesamt waren die Frauen im Mittel signifikant älter, 73,6 % waren über 60 Jahre, während es bei den Männern nur 65,5 % waren. Somit kann das Patientenalter als ein möglicher Grund für die beobachteten Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Überlebens herausgestellt werden.

In unserer Erhebung zeigte sich kein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Die Letalität nahm, wie bereits erwähnt, mit ansteigendem Alter nicht stetig zu. Sie war zwar in der Gruppe der unter 30-Jährigen am niedrigsten und in der Gruppe der über 80-Jährigen am höchsten. Aber in der Altersgruppe zwischen 30 und 59 Jahren lag die Letalität mit 44,0 % höher, als in der Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen mit 39,8 %, ohne signifikante Unterschiede bei den mittleren Scorewerten von APACHE II und SOFA, oder bei der Anzahl der Grunderkrankungen. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zum Einfluss des Patientenalters auf die Letalität der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks. So wurde in einigen Studien eine altersabhängige Zunahme der Letalität [82, 84, 97, 99, 104] bzw. ein signifikant höheres Alter der Verstorbenen [87] beobachtet, während in anderen Erhebungen kein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf das Überleben bei schwerer Sepsis nachgewiesen werden konnte [1, 102]. Alle zitierten Studien belegen aber einen Einfluss des Patientenalters auf das Überleben bei schwerer Sepsis bzw. septischen Schock, wenn auch unterschiedlich stark. In einigen Studien war das Patientenalter ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben im Rahmen der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks [84, 96, 104]. Dass die Letalität in den Patientengruppen höheren Alters am höchsten ist, kann auf verschiedene Gründe zurückgeführt werden. Zum einen ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass mit zunehmendem Alter mehr Grunderkrankungen vorliegen, die den Krankheitsverlauf und

die Prognose ungünstig beeinflussen. Zum anderen sind die allgemeine Regenerationsfähigkeit des Körpers und die Leistungsfähigkeit des Immunsystems im Alter geringer. Außerdem kann bei chirurgischen Patienten durch schwere vorliegende Grund- oder Begleiterkrankungen die Operationsfähigkeit eingeschränkt oder aufgehoben sein, so dass keine Fokussanierung möglich ist, bzw. erst verspätet durchgeführt werden kann. Die vollständige Fokussanierung ist jedoch Voraussetzung für die Unterbindung bzw. Begrenzung des inflammatorischen Prozesses und des Fortschreitens von Organdysfunktionen [11, 13]. Betrachtet man die altersabhängigen Kostenanalysen von Sepsisstudien, so fällt auf, dass ältere Patienten die geringsten Kosten verursachen [82], trotz gleicher Krankheitsschwere und evt. sogar höherer Anzahl chronischer Erkrankungen. Man könnte daraus schließen, dass einige intensivmedizinische Maßnahmen und Therapien trotz gegebener Indikation den jüngeren Patientengruppen vorbehalten bleiben. Andererseits muss berücksichtigt werden, dass mit zunehmendem Alter auch die Wahrscheinlichkeit von Kontraindikationen für Arzneimittel oder andere therapeutische Maßnahmen höher ist. Ebenso das Vorhandensein einer Patientenverfügung, die die Anwendung bestimmter lebensverlängernder Maßnahmen einschränkt bzw. ablehnt, ist bei älteren Menschen häufiger. Angesichts dieser mutmaßlichen Gründe der höheren Sepsisletalität im Alter und der ansteigenden und ohnehin hohen altersabhängigen Inzidenz der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks [82, 86, 97], und vor dem Hintergrund der aktuellen demografischen Entwicklung ist es unbedingt erforderlich den speziellen Bedürfnissen dieser Patientengruppe gerecht zu werden. So sollten in zukünftigen epidemiologischen Sepsisstudien gezielt altersabhängige Risikofaktoren für die Entstehung und Letalität der Sepsis herausgearbeitet werden. Auch neue Therapiestudien, die häufig ein stark selektiertes Patientenkollektiv einschließen, sollten die zu erwartende Zunahme immer älterer und multimorbider Sepsispatienten berücksichtigen.

Chronische Erkrankungen bei Patienten mit Sepsis sind häufig. In unserer Erhebung hatten 80,5 % aller Patienten mindestens eine, und 50,6 % mindestens zwei chronische Erkrankungen. Auch andere Studien bestätigen diese Beobachtung [45, 81, 82, 88, 96], wenngleich die Werte etwas geringer ausfielen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung leiden Sepsispatienten häufiger an chronischen Krankheiten, was sich in unserer Erhebung bestätigte mit einem Anteil von 80,5 % des Gesamtkollektivs, die an mindestens einer Grunderkrankung litten. Silva et al. beschrieben für Sepsispatienten neben Malignomen auch höhere Prävalenzen für angeborene Herzfehler und COPD [88]. Andererseits ist auch das Risiko eine Sepsis zu entwickeln für Patienten mit

bestimmten chronischen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, HIV, chronischen Lebererkrankungen und Malignomen, erhöht [105]. Alberti et al. machten in einem großen Kollektiv von ITS-Patienten die Beobachtung, dass zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme bei Patienten mit mindestens einer Grunderkrankung die Infektionshäufigkeit mit 36,9 % signifikant höher war, als bei Patienten ohne Grunderkrankung mit 26,8 % [83]. Da also chronische Krankheiten das Risiko erhöhen eine Infektion bzw. Sepsis zu entwickeln, ist es nicht verwunderlich, dass in einem Sepsiskollektiv insgesamt höhere Raten an chronischen Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung auftreten. Ähnlich verhält es sich mit der höheren Inzidenz chronischer Erkrankungen unter den verstorbenen Sepsispatienten, die sich dadurch bedingt, dass die Letalität der Sepsispatienten mit Grunderkrankungen meist höher ist, als jene von Patienten ohne chronische Leiden. So fanden sich auch in unserem Kollektiv in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höhere Häufigkeiten von Grunderkrankungen als in der Gruppe der Überlebenden, mit Ausnahme von Adipositas (siehe Tab. 11).

In unserem Patientenkollektiv bildeten maligne Erkrankungen mit einer Häufigkeit von 31% die häufigste Komorbidität. Diese Beobachtung bestätigen andere Sepsisstudien [81, 82, 83, 87, 95], wenn auch die dort beschriebenen relativen Häufigkeiten mit 15 % – 19 % geringer waren. Dabei spielt sicher eine Rolle, ob eine maligne Erkrankung nur dann erfasst wurde, wenn sie zum Zeitpunkt der Erfassung als aktiv angesehen wurde, oder auch dann, wenn sie in der Anamnese erhoben wurde und evt. therapiert worden war. Bei unserer Erhebung wurden alle Fälle berücksichtigt, da bei einem retrospektiven Ansatz mit Auswertung von Patientenunterlagen keine sichere Zuordnung in aktives oder therapiertes malignes Leiden möglich ist. Im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen haben maligne Leiden im Rahmen der schweren Sepsis die höchste assoziierte Letalität mit Werten zwischen 37% für nicht metastasierte und 43 % für metastasierte Karzinome [106]. Es ist bekannt, dass Patienten mit malignen Erkrankungen ein vier- bis zehnfach höheres Risiko haben eine Sepsis zu entwickeln als die Normalbevölkerung [107, 108]. Wichtig war auch die Beobachtung von Williams et. al, dass die Sepsisinzidenz bei Malignompatienten im Gegensatz zur Normalbevölkerung nicht altersabhängig ist. Somit haben auch jüngere Patienten, insbesondere mit hämatologischen Tumoren, ein hohes Risiko eine Sepsis zu entwickeln. Weiterhin beschrieben Williams et al. auch eine um 52 % höhere Letalität von Malignompatienten, die eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock entwickelten, im Vergleich zu Sepsispatienten ohne maligne Erkrankung [107]. Auch in

unserem Kollektiv war die Letalität der Malignompatienten mit 52 % signifikant höher als die Letalität der Patienten ohne maligne Erkrankungen mit 38,5 %. Dieser Unterschied könnte u.a. durch die Immunsuppression der Patienten bedingt sein, z.B. aufgrund von Chemotherapie, Radiotherapie, Veränderung der normalen Leukozytenfunktion oder durch andere Immunmodulierende Medikamente. In unserer Erhebung wurde in der multivariaten Risikofaktorenanalyse eine maligne Grunderkrankung als unabhängiger Risikofaktor für das Versterben im Rahmen einer schweren Sepsis ermittelt. Es ist daher von großer Bedeutung dieser Risikogruppe im Rahmen jeglicher Behandlung eine hohe Aufmerksamkeit bezüglich der Entwicklung von Infektionen und Sepsis zu garantieren. Durch die im Gegensatz zur Normalbevölkerung nicht altersabhängige Inzidenz, dürfen dabei besonders auch junge Patienten nicht außer Acht gelassen werden, um das mögliche Versterben dieser jungen Patienten mit eventuell heilbaren Tumorleiden, im Rahmen einer schweren Sepsis zu verhindern. Bei manifester Sepsis sollte bei der Therapie dem veränderten Immunstatus dieser Patienten und der durch die maligne Grunderkrankung anderen Gesamtsituation Rechnung getragen werden. Ebenso bei der Planung klinischer Studien zu neuen Therapieansätzen müssen Patienten mit Malignomen bedacht werden, die in der Regel in derartige Studien nicht eingeschlossen werden.

Auch andere Grunderkrankungen sind bei Sepsispatienten häufig [81, 82, 84, 88, 95], jedoch liegt deren Inzidenz unter der von malignen Erkrankungen [108], was auch in unserem Kollektiv der Fall war. Im Gesamtkollektiv waren nach den malignen Erkrankungen ein Diabetes mellitus Typ 2 und chronische Nierenerkrankungen am häufigsten. Auch in anderen epidemiologischen Studien zählten u.a. Malignome und Diabetes mellitus Typ 2 zu den drei häufigsten Erkrankungen [45, 81, 83, 88, 96].

In unserem Kollektiv konnte für 289 Patienten ein BMI errechnet werden, von diesen hatten 20,1% eine Adipositas. Die Gesamtletalität im Rahmen der schweren Sepsis für Patienten mit Adipositas lag mit 37,9 % unter der von Patienten ohne Adipositas mit 43,3%. In der univariaten Risikofaktorenanalyse hatten Patienten ohne Adipositas ein größeres Risiko zu versterben, als Patienten mit Adipositas, obgleich der Zusammenhang nicht signifikant war. Dieses verbesserte Überleben adipöser Patienten wurde schon mehrfach beobachtet und als Adipositas-Paradox bezeichnet [109]. Insgesamt finden sich in der Literatur jedoch widersprüchliche Angaben zum Einfluss von Adipositas auf das Überleben kritisch kranker Patienten. So zeigte sich in einer Metaanalyse von Hogue et al. kein Letalitätsunterschied zwischen adipösen und normalgewichtigen Patienten [110], während in einer anderen Metaanalyse ein Trend zu

einem geringeren Sterberisiko von übergewichtigen und adipösen Patienten beschrieben wurde [111]. Eine deutsche Studie mit chirurgischen Intensivpatienten und eine Studie aus Österreich mit ITS-Patienten im septischem Schock zeigten ebenfalls ein geringeres Sterberisiko für übergewichtige und adipöse Patienten [109, 112]. Andere Studien hingegen stellten Adipositas bei chirurgischen Intensivpatienten als ein Risikofaktor für das Versterben dieser heraus [113, 114]. Letzteres ist aufgrund des erhöhten Risikos adipöser Patienten auf der ITS erworbene Infektionen [115] und Organversagen zu entwickeln [109], sowie angesichts höherer Raten zusätzlicher Grunderkrankungen bei adipösen Patienten [109], besser nachvollziehbar. Eventuell ist die in einigen Studien durch Adipositas erhöhte Letalität eher auf diese Komorbiditäten zurückzuführen, als auf die Adipositas selbst. In Anbetracht der in Zukunft ansteigenden Fallzahlen sowohl für Sepsis, als auch für Adipositas, sollte der Zusammenhang zwischen Sepsis und Adipositas, sowie der Einfluss des BMI auf das Überleben septischer Patienten genauer untersucht werden. Bisher liegen dazu nur wenige Daten vor.

Auch chronische Lebererkrankungen sind unter kritisch Kranken häufig und, wie auch in unserem Kollektiv, mit einer hohen Morbidität und Letalität assoziiert [105]. Die Letalität von ITS-Patienten mit chronischen Lebererkrankungen liegt zwischen 50 % und 100 % und ist hauptsächlich zurückzuführen auf die Entwicklung von Komplikationen im Rahmen der chronischen Lebererkrankung [105]. In unserem Kollektiv war die Letalität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen mit 60,0 % signifikant höher als die von Patienten ohne diese Erkrankung mit 39,2 %. In einer retrospektiven Analyse von Krankenhausentlassdaten beobachteten Foreman et al. bei Patienten mit Leberzirrhose ein mehr als doppelt so hohes Risiko eine Sepsis zu entwickeln und an dieser zu versterben. Ebenso beobachteten sie höhere Raten an bakteriellen Infektionen in dieser Patientengruppe und ein größeres Risiko eine respiratorische Insuffizienz zu entwickeln. Insgesamt war das relative Risiko innerhalb eines Krankenhausaufenthaltes zu versterben für Patienten mit Leberzirrhose fast dreimal so hoch, wie für Patienten ohne Leberzirrhose [116].

Die Letalität der Patienten, die eine der erfassten Grunderkrankungen aufwiesen, war in unserem Kollektiv, mit Ausnahme von Adipositas, immer höher als die der Patienten ohne derartige Erkrankungen. Patienten mit chronischen Lebererkrankungen hatten mit 60 % die höchste assoziierte Letalität im Rahmen der schweren Sepsis, nach Malignomen mit 52,0 % und chronischen Lungenerkrankungen mit 51,8 %. In der multivariaten Risikofaktorenanalyse ließen sich maligne und chronische

Lungenerkrankungen als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Überleben nachweisen.

Der Einfluss chronischer Erkrankungen auf die Letalität und den Ressourcenverbrauch kritisch kranker oder septischer Patienten wurde vielfach untersucht. Yang et al. beschrieben einen signifikanten Anstieg der Letalität durch zunehmende Schwere bzw. Anzahl von Grunderkrankungen (gemessen mit dem Charlson Comorbidity Index/ CCI) bei Sepsispatienten (aller Schweregrade) von 39,4 % bei Patienten ohne, bis zu 54,3 % für Patienten mit mehreren und/oder schwerwiegenden Grunderkrankungen. Weiterhin beobachteten sie längere Krankenhausverweildauern mit zunehmender Schwere und / oder Anzahl chronischer Erkrankungen [104]. Auch in unserem Patientenkollektiv stieg mit zunehmender Anzahl chronischer Erkrankungen die Letalität signifikant an, von 28 % für Patienten ohne Grunderkrankung auf 60 % für Patienten mit vier chronischen Erkrankungen. Eine höhere Letalität bei Sepsispatienten mit Grunderkrankungen fand sich auch in anderen epidemiologischen Sepsisstudien [82, 87]. Die höhere Letalität kann zum einen bedingt sein durch die bereits vorbestehenden Organschäden mit Funktionseinschränkungen, sowie durch eine verminderte Immunkompetenz aufgrund der chronischen Erkrankung. Zum anderen kann aber auch durch die vorbestehende Organeinschränkung die Entwicklung der septischen Organdysfunktion bzw. des Organversagens begünstigt werden, die ihrerseits auch unabhängig von chronischen Erkrankungen mit einer ohnehin hohen Letalität vergesellschaftet ist. Esper et al. beobachteten, dass 30 % der Sepsispatienten (aller Schweregrade), die an nur einer chronischen Erkrankung litten, mindestens eine Organdysfunktion entwickelten. Bei Patienten mit zwei bzw. drei oder mehr chronischen Erkrankungen lag der Anteil bei 39 % bzw. 45 %. [117].

Die Entwicklung und das Ausmaß von Organdysfunktionen bzw. Organversagen im Rahmen der schweren Sepsis bestimmen die Prognose des Patienten maßgeblich. In unserer Erhebung wiesen über 50 % der Patienten mehr als zwei versagende Organe auf. Ähnliche Angaben finden sich in einer Studie aus Island mit einem Patientenanteil mit zwei Organversagen von über 60 % und einer Studie aus Irland mit 45 % [96, 86]. Bei Angus et al. und Martin et al. fanden sich dagegen weniger Patienten mit mehr als zwei versagenden Organen (vergleich 17). Es bleibt zu berücksichtigen, dass in unserer Erhebung, sowie in der isländischen und der irländischen Studie, ausschließlich Patienten von Intensivstationen eingeschlossen wurden [86, 96]. In den Studien von Martin et al. und Angus et al. war das nicht der Fall [81, 82]. Des Weiteren spielt, wie

schon an anderer Stelle beschrieben, der Krankenhaustyp und die –größe hinsichtlich der Fallschwere eine entscheidende Rolle [1].

Die Sepsissterblichkeit von Patienten mit einem oder zwei Organversagen war in unserer Erhebung nicht signifikant unterschiedlich, und lag für Patienten mit zwei versagenden Organen mit 26,6 % unter der von Patienten mit nur einem Organversagen mit 30,8 %. Bei drei versagenden Organen zeigte sich dann jedoch nahezu eine Verdopplung der Krankenhausletalität auf 55 %. Für Patienten mit vier Organversagen lag diese bei 74 %. Es ist ersichtlich, dass das Sterberisiko für Patienten mit mehr als zwei versagenden Organen, die in unserem Kollektiv den größeren Anteil an der Gesamtheit bildeten, signifikant erhöht ist. Dieses Ergebnis wird durch eine Vielzahl epidemiologischer Sepsisstudien bestätigt [81, 82, 84, 86].

Die prozentualen Häufigkeiten von kardiovaskulären und respiratorischen Organversagen in unserer Erhebung entsprechen denen anderer deutscher Sepsisstudien (siehe Tab. 16). Auch in europäischen Sepsisstudien findet sich eine übereinstimmende Häufigkeitsverteilung mit kardiovaskulären Versagen an erster Stelle, respiratorischen Versagen an zweiter und Nierenversagen an dritter Stelle [84, 86, 96]. In unserer Erhebung hatte ein akutes Nierenversagen im Rahmen einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks neben den anderen Organversagen den größten Einfluss auf das Überleben. Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren lag das Risiko zu versterben für Patienten mit ANV mehr als doppelt so hoch. Andere Studien bestätigen dieses Ergebnis [31, 87, 118].

Ein akutes Leberversagen im Rahmen der schweren Sepsis tritt weitaus seltener auf als die anderen Organversagen, hatte aber in unserer Erhebung im Vergleich zu anderen Organversagen die höchste assoziierte Letalität. Diese war nochmals höher, wenn bei den betroffenen Patienten bereits eine chronische Lebererkrankung bestand. In unserer Erhebung war ein akutes Leberversagen nach Adjustierung für andere Risikofaktoren nicht unabhängig mit dem Überleben assoziiert.

Zur Einschätzung des Ausmaßes von Organdysfunktionen bzw. –versagen wird bei septischen bzw. bei ITS-Patienten der SOFA-Score erhoben. Durch die wiederholte Erhebung des Scores können neu entstehende Organdysfunktionen schnell erkannt und der Krankheitsverlauf objektiviert werden. Viele Untersuchungen bestätigen die auch in unserem Kollektiv nachgewiesene Zunahme der Letalität mit höheren Scorewerten [56, 58, 59, 87, 119]. Blanko et al. fanden zudem heraus, dass die Scorewerte bei mehrfachen Erhebungen bei überlebenden ITS-Patienten im Gegensatz zu nicht überlebenden ITS-Patienten absinken [120]. In unserem Kollektiv hatten Überlebende

bei Diagnosestellung signifikant niedrigere SOFA-Werte, als Patienten die verstarben. Auch das bestätigt den Nutzen und die Notwendigkeit der Erhebung des SOFA-Scores als prognostischen Indikator für die ITS-Sterblichkeit. Im Vergleich zu anderen Sepsisstudien lagen die Scorewerte von APACHE II und SOFA bei Diagnosestellung in unserem Kollektiv höher (siehe Tab. 26). Das erklärt, neben anderen o.g. Gründen, die in unserer Erhebung im Vergleich zu anderen Studien höhere Gesamtleblichkeit.

Die erfassten PCT-Werte bei Diagnosestellung zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Versterbenden. Die Höhe der Werte von Kreatinin und Laktat bei Diagnosestellung hingegen, wiesen bei überlebenden und nicht überlebenden Patienten signifikante Unterschiede auf. Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren ließ sich von den o. g. Laborparametern der Laktatwert als unabhängiger Risikofaktor für das Versterben im Rahmen der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks nachweisen. In unserer Erhebung war ein Laktatwert über 4,0 mmol/l vs. kleiner 2,0 mmol/l bei Diagnosestellung der bedeutendste unabhängige Risikofaktor für das Überleben.

Mit Hilfe des PCT-Wertes konnte in unserer Erhebung keine Aussage über Prognose oder Krankheitsschwere getroffen werden. Letzteres steht in Widerspruch zu den Studienergebnissen der letzten zehn Jahre. Viele dieser belegen die Bedeutung von PCT als wertvollen Diagnose- und Prognoseparameter im Rahmen der Sepsis [121, 122, 123]. Zu berücksichtigen bleibt hierbei die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs, das nur aus septischen Patienten bestand, so dass kein Vergleich der PCT-Werte zwischen septischen und nicht septischen ITS-Patienten erfolgen konnte. Kibe et al. beschrieben die Bestimmung des PCT-Wertes als wesentliche Verbesserung zur Diagnosestellung bei septischen Patienten, wiesen aber auch darauf hin, dass die klinische Einschätzung des Patienten weiterhin die wichtigste Grundlage der Diagnosestellung sein sollte. Des Weiteren schlussfolgerten sie ihren Recherchen, dass die Bestimmung des PCT-Wertes zum Ausschluss septischer Krankheitsverläufe von Bedeutung ist. Zudem kann durch wiederholte Messungen die Dauer einer antibiotischen Therapie verkürzt werden [124].

Der Nachweis von Erregern in signifikanter Menge aus gewonnenem Material gelang in unserer Erhebung bei 75 % der Patienten, und lag damit über der Nachweishäufigkeit anderer Studien (siehe Tab. 34). Häufigster Sepsisfokus war, wie in anderen Erhebungen auch, der Respirationstrakt, am zweithäufigsten der Abdominaltrakt [1, 84, 85]. Gramnegative und grampositive Bakterien waren in den gewonnenen Proben am häufigsten nachzuweisen, wobei die prozentuale Häufigkeit der

gramnegativen Bakterien etwas höher war. Pilze fanden sich nur in 8 % der Proben. Die Daten decken sich weitest gehend mit denen anderer Studien [81, 84, 85]. Nahezu 20 % der nachgewiesenen Infektionen waren Mischinfektionen, wie auch in der SOAP-Studie [84]. Eine interessante Beobachtung unserer Erhebung war der Einfluss eines mikrobiologischen Erregernachweises auf das Überleben der Patienten. Patienten ohne Erregernachweis verstarben signifikant häufiger, das Risiko zu versterben lag mehr als doppelt so hoch. Es war mit Hilfe unserer Daten jedoch nicht zu klären, ob das schlechtere Überleben durch den fehlenden Keimnachweis allein, oder durch dessen Folgen, wie beispielsweise eine inadäquate Antibiotikatherapie, verursacht wurde. Ohne Kenntnis des Sepsisfokus und/oder der verursachenden Erreger ist keine vollständige Fokussanierung möglich. Es wurde mehrfach festgestellt wie wichtig eine frühzeitige und effektive Antibiotikatherapie im Rahmen der Sepsis ist [6, 12, 15, 16]. Je später diese begonnen wird, desto schlechter ist die Prognose [16, 19, 20, 21, 22]. Entscheidend ist in der Praxis also auch, dass ausreichend und wiederholt mikrobiologische Proben abgenommen werden [11]. Es ist denkbar, dass die in unserem Kollektiv festgestellte Assoziation zwischen fehlendem Erregernachweis und schlechterem Überleben am ehesten auf eine inadäquate Antibiotikatherapie als Folge des fehlenden Keimnachweises zurück zu führen ist. Genaue Aussagen dazu sind jedoch im Rahmen einer retrospektiven Arbeit nicht zu treffen. Der Sepsisfokus oder das Keimspektrum hatten in unserem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Das Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse deckt sich teilweise mit den ermittelten Risikofaktoren bereits zitierter Studien. Dazu zählen ein hoher Laktatspiegel bei Diagnosestellung [61, 70], die Entwicklung eines akuten Nierenversagens [1, 30, 31, 78], das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung [106], und eine primär internistische Aufnahme [82, 86, 87]. Für Letzteres werden mehrere Gründe verantwortlich sein. In unserer Erhebung hatten Patienten der internistischen Intensivstation beispielsweise mehr Grunderkrankungen als Patienten der anästhesiologischen Intensivstationen. Insbesondere die malignen Erkrankungen waren bei Patienten der I-ITS signifikant häufiger. Maligne Erkrankungen haben im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen die höchste assoziierte Letalität im Rahmen der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks [106]. Des Weiteren hatten Patienten der I-ITS statistisch signifikant höhere Kreatinin- und Laktatwerte. Auch die Scorewerte des APACHE II waren höher und bei Patienten der I-ITS konnte häufiger kein mikrobiologischer Keimnachweis während des Intensivaufenthaltes erbracht werden,

als bei Patienten der A-ITS. Sowohl der Laktatwert, als auch das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung und ein fehlender Keimnachweis auf ITS waren in der Cox-Regressionsanalyse jeweils unabhängig mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Bei einem Großteil der internistischen Patienten lagen somit gleichzeitig mehrere unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben vor. Dadurch erklärt sich die höhere ITS- und Krankenhausletalität internistischer Patienten.

Die Kenntnis häufiger Grunderkrankungen und typischer Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome septischer Patienten sind eine wichtige Voraussetzung für das Erkennen gefährdeter Patienten einschließlich schneller Diagnosestellung im klinischen Alltag, sowie für eine optimale Therapie. Insbesondere bei älteren Patienten, Patienten mit malignen Erkrankungen und allgemein internistischen Patienten ist eine aufmerksame Beobachtung bezüglich auftretender Sepsiszeichen bei Krankenhausaufnahme und während eines Krankenhausaufenthaltes unbedingt notwendig. Des Weiteren können bei gefährdeten Patienten durch Überwachung der Kreatinin- und Laktatwerte, sowie durch Ermittlung des APACHE II-Scores beginnende Organversagen frühzeitig entdeckt und entsprechende therapeutische Maßnahmen sofort eingeleitet werden. Die Bedeutung einer frühen Diagnosestellung und der unverzügliche Beginn einer Therapie wurden bereits mehrfach betont. Zum einen kann nur so die bestmögliche Prognose für den Patienten erzielt werden, zum anderen trägt eine schnelle Therapie auch zu kürzeren Liegezeiten bei, insbesondere auf der ITS, und führt dementsprechend zu einer Kostenreduktion. Letzteres ist aufgrund des steigenden finanziellen Drucks im Gesundheitswesen und knapper werdender Budgets von großer Bedeutung. Innerhalb eines Krankenhauses können durch Kostenanalysen der verschiedenen Abteilungen, aber auch von einzelnen Krankheitsbildern, die Ursachen für Kostenunterschiede aufgedeckt werden, um entsprechende kostensenkende Strategien zu ermitteln.

Es ist wichtig, dass es national und international valide und untereinander vergleichbare Daten zur Epidemiologie der Sepsis gibt, um die Versorgung septischer Patienten zu verbessern, Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome zu ermitteln, eine Abschätzung der Kosten zu ermöglichen und eigene Defizite in der Versorgung bzw. im Kostenmanagement aufzudecken.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertationsarbeit ging es um die retrospektive Erfassung aller Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock, die innerhalb des Kalenderjahres 2007 auf den anästhesiologischen und internistischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurden. Die Patienten wurden hinsichtlich demografischer Merkmale, Risikofaktoren, Letalität und mikrobiologischer Parameter charakterisiert, und der Einfluss von Risikofaktoren auf das Outcome der Patienten untersucht. Anschließend wurden die Ergebnisse mit nationalen und internationalen Daten verglichen. Eingeschlossen wurden 328 Patienten, 226 Männer und 102 Frauen. Die Krankenhausletalität lag bei 42,7 %, die ITS-Letalität bei 38,4 %. Im Gesamtkollektiv litten 80,5 % aller Patienten an mindestens einer, 50,6 % an mindestens zwei chronischen Erkrankungen. Zu den häufigsten Grunderkrankungen zählten Malignome, Diabetes mellitus Typ 2 und chronische Nierenerkrankungen. Die Anzahl versagender Organe lag im Gesamtkollektiv im Median bei 3,0. Am häufigsten trat ein Herz-Kreislaufversagen auf. Die Hälfte aller Patienten entwickelte ein akutes Nierenversagen, die Krankenhausletalität dieser Patienten lag bei 55,0 %. Ein akut auf chronisches Leberversagen im Rahmen der schweren Sepsis entwickelten 4,9 % aller Patienten mit einer assoziierten Krankenhausletalität von 75,0 %. Der mediane SOFA-Score am Tag der Diagnosestellung lag bei 13 Punkten, der mediane APACHE II-Score bei ITS-Aufnahme bei 24 Punkten. Es zeigten sich hoch signifikante Unterschiede der Werte des APACHE II-Scores zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Eine Infektion während des ITS-Aufenthaltes konnte bei 75,3 % (n=247) aller Patienten mikrobiologisch nachgewiesen werden. Das Risiko an einer schweren Sepsis zu versterben war in der Patientengruppe, in der während des ITS-Aufenthaltes kein mikrobiologischer Keimnachweis (24,7 %; n=81) erbracht werden konnte, um mehr als das Doppelte erhöht. Der Hauptfokus der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks war am häufigsten respiratorisch lokalisiert. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Anstieg der Krankenhausletalität mit zunehmender Anzahl chronischer Erkrankungen bzw. versagender Organe. Ein Einfluss auf die Liegedauer im statistisch signifikanten Bereich ließ sich für die ITS-Liegezeit durch die Anzahl versagender Organe nachweisen. In der vorliegenden Erhebung konnten mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse folgende unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Krankenhausletalität im Rahmen der schweren Sepsis und des septischen Schocks identifiziert werden: ein Laktatspiegel > 4,0 versus < 2,0 mmol/l bei Diagnosestellung,

ein fehlender mikrobiologischer Keimnachweis, die Entwicklung eines akuten Nierenversagens, das Vorliegen einer chronischen Lungenerkrankung, das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung, das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung und eine primär internistische Aufnahme.

In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 110.000 Menschen an einer Sepsis und ca. 40.000 der Betroffenen versterben. Die frühzeitige Diagnosestellung ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose der Patienten und um entstehende Kosten zu senken. Durch die vorliegende Dissertationsarbeit wurde erstmalig am Universitätsklinikum Rostock eine Datenbank mit demografischen und medizinischen Charakteristika septischer Patienten erstellt. Diese können als Grundlage für weitere Studien genutzt werden. Des Weiteren ist durch wiederholte Erhebungen über mehrere Jahre sowohl eine longitudinale Beobachtung innerhalb der Klinik, als auch ein vertikaler interhospitaler Vergleich mit Daten der nationalen und internationalen Literatur möglich. Die Erhebung von Daten zu Sepsispatienten ist angesichts der steigenden Inzidenz septischer Erkrankungen von großer Bedeutung und dient u. a. der Qualitätskontrolle und Abschätzung der entstehenden Kosten. Zusätzlich können die gewonnenen Daten für die Planung weiterer Therapiestudien hilfreich sein, um wesentliche Risikofaktoren, wie beispielsweise steigendes Patientenalter und häufig auftretende Grunderkrankungen in Sepsiskollektiven, zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der vorliegenden Erhebung sind qualitativ und quantitativ vergleichbar zu anderen nationalen und internationalen Untersuchungen.

7. Thesen

Das Krankheitsbild der Sepsis stellt eine große Herausforderung der gegenwärtigen Medizin dar. Septische Erkrankungen sind die dritthäufigste Todesursache in Deutschland.

Die Letalität der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks ist auf deutschen Intensivstationen mit fast 50% unverändert hoch. In Europa liegt die ITS-Letalität zwischen 29 % und 44 % für die schwere Sepsis und bei ca. 54 % für den septischen Schock.

Der Ausgangspunkt aller bei einer Sepsis pathophysiologisch ablaufender Prozesse ist eine Infektion. Dadurch gelangen Mikroorganismen oder ihre Toxine in die Blutbahn, was in der Folge eine inflammatorische Wirtsreaktion auslöst, die sich als SIRS („systemic inflammatory response syndrome“) manifestiert und zu Multiorganversagen und Tod führen kann.

Die frühe Diagnosestellung der Sepsis ist essenziell, um die Entwicklung von Organdysfunktionen und -versagen durch einen rechtzeitigen Therapiebeginn zu verhindern, und somit die bestmögliche Prognose für den Patienten zu erzielen.

Die Therapie der Sepsis setzt sich zusammen aus kausalen, supportiven und adjunktiven Maßnahmen. Nach Diagnosestellung muss diese schnellstmöglich eingeleitet werden, das gilt insbesondere für die hämodynamische Stabilisierung und die antibiotische Therapie.

Die Anwendung von Scoringssystemen auf der Basis objektiv messbarer Parameter zur Abschätzung der Prognose von Sepsispatienten ist sinnvoll. Sie ermöglichen zudem eine Abschätzung der Morbidität, der Mortalität und des therapeutischen Aufwands, und erlauben einen Vergleich von Patienten untereinander.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von allen Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock ausgewertet, die im Kalenderjahr 2007 auf den anästhesiologischen und internistischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurden.

Ziel der Arbeit war es, Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischer Schock hinsichtlich demografischer Merkmale, Risikofaktoren, Letalität und mikrobiologischer Parameter zu charakterisieren und den Einfluss von Risikofaktoren auf das Outcome der Patienten zu untersuchen. Des Weiteren wurden die gewonnenen Daten innerklinisch verglichen und den Ergebnissen nationaler und internationaler Literatur gegenübergestellt.

Eingeschlossen wurden 328 Patienten, davon 226 Männer (68,9 %) und 102 Frauen (31,1 %). 142 Patienten wurden auf der internistischen und 186 Patienten auf den anästhesiologischen Intensivstationen behandelt. Das Medianalter lag bei 67 Jahren, Frauen waren signifikant älter als Männer.

Eine schwere Sepsis bzw. ein septischer Schock trat im Median an Tag 1 des ITS-Aufenthaltes auf. Die mediane Krankenhaus-Liegedauer lag bei 25,8 Tagen, die mediane ITS-Liegedauer bei 14,0 Tagen.

Die Krankenhausletalität lag bei 42,7 % (n=140), die ITS-Letalität bei 38,4 % (n=126). Die 28-Tage-Letalität betrug 37,2 % (n=122), so dass an diesem Tag von allen nicht überlebenden Patienten bereits 87,1 % verstorben waren. Die Letalität war in der Gruppe der über 80-Jährigen am höchsten.

In unserem Patientenkollektiv litten 80,5 % aller Patienten an mindestens einer, 50,6 % an mindestens zwei chronischen Erkrankungen. Die Letalität stieg mit zunehmender Anzahl chronischer Erkrankungen signifikant an, von 28 % für Patienten ohne Grunderkrankung auf 60 % für Patienten mit vier chronischen Erkrankungen.

Die häufigste Grunderkrankung war mit 57,0 % (n=187) eine arterielle Hypertonie. Weiterhin hatten 31,1 % eine maligne Grunderkrankung, 29,3 % einen Diabetes mellitus Typ 2, 28,4 % eine chronische Nierenerkrankung, 23,8 % eine chronische Lungenerkrankung, 20,8 % eine Adipositas, 16,8 % eine chronische Lebererkrankung und 12,5 % eine Herzinsuffizienz. Eine Koronare Herzkrankheit lag bei 28,4 %, (n=93) und ein chronischer Alkoholabusus bei 17,1 % (n=56) der Patienten vor.

In unserem Patientenkollektiv hatten 20,8 % eine Adipositas. Die Krankenhausletalität im Rahmen der schweren Sepsis für Patienten mit Adipositas lag unter der von Patienten ohne Adipositas.

Chronische Lebererkrankungen sind unter kritisch Kranken häufig und mit einer hohen Morbidität und Letalität assoziiert. In unserem Kollektiv war die Letalität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen signifikant höher als die von Patienten ohne diese Erkrankung.

Die Letalität der Patienten, die eine der erfassten Grunderkrankungen aufwiesen, war, mit Ausnahme von Adipositas, immer höher als die der Patienten ohne derartige Erkrankungen. Patienten mit chronischen Lebererkrankungen hatten mit 60 % die höchste assoziierte Letalität im Rahmen der schweren Sepsis, nach Malignomen mit 52,0 % und chronischen Lungenerkrankungen mit 51,8 %.

Die Anzahl versagender Organe lag im Gesamtkollektiv im Median bei 3,0. Ein Herz-Kreislaufversagen hatten 95,7 % (n=314) aller Patienten, ein Lungenversagen 85,1 %, ein akutes Nierenversagen (ANV) 54,9 %, ein akut auf chronisches Leberversagen entwickelten 4,9 % (n=16) der Patienten und ein akutes Leberversagen (ALV) ohne vorbestehende Lebererkrankung erlitten 5,8 % der Patienten.

Ein akutes Leberversagen im Rahmen der schweren Sepsis tritt weitaus seltener auf als andere Organversagen, hatte aber in unserer Erhebung im Vergleich zu anderen Organversagen die höchste assoziierte Letalität. Diese war nochmals höher, wenn bei den betroffenen Patienten zuvor bereits eine chronische Lebererkrankung bestand.

Die Sepsissterblichkeit lag für Patienten mit zwei versagenden Organen mit 26,6 % unter der von Patienten mit nur einem Organversagen mit 30,8 %. Bei drei versagenden Organen zeigte sich dann nahezu eine Verdopplung der Krankenhausletalität auf 55 %. Für Patienten mit vier Organversagen lag diese bei 74 %.

Der mediane SOFA-Score aller Patienten bei Diagnosestellung lag bei 13 Punkten, der mediane APACHE II-Score bei 24 Punkten. Es zeigten sich hoch signifikante Unterschiede der Werte beider Scores zwischen Überlebenden und Verstorbenen.

Eine Infektion während des ITS-Aufenthaltes konnte bei 75,3 % (n=247) aller Patienten mikrobiologisch nachgewiesen werden. Der Sepsisfokus war bei 61,9 % der Patienten respiratorisch lokalisiert. Bei 60,1 % aller Patienten (n=197) ließ sich am vermuteten Hauptfokus ein signifikanter Keimnachweis erbringen.

Das Sterberisiko war bei Patienten ohne mikrobiologischen Keimnachweis um mehr als das Doppelte erhöht. Der Sepsisfokus sowie das Keimspektrum hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Krankenhausletalität als Resultat der multivariaten Cox-Regressionsanalyse waren: ein Laktatspiegel $> 4,0$ vs. $< 2,0$ mmol/l bei Diagnosestellung, ein fehlender mikrobiologischer Keimnachweis, die Entwicklung eines akuten Nierenversagens, das Vorliegen einer chronischen Lungenerkrankung, das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung, das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung und eine primär internistische Aufnahme.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Epidemiology of sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606–618
- 2 Burchardi H, Larsen R, Kuhlen R et al. *Die Intensivmedizin*. 10. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2008 (ISBN 978-3-540-72295-3)
- 3 Hauber HP, Zabel P Pathophysiologie und Keimspektrum der Sepsis. *Der Internist*, 2009;50:779-787
- 4 Bauer M, Brunkhorst FM, Welte T et al. Sepsis. Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anästhesist* 2006;55:835-845
- 5 Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–1377
- 6 Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–1596
- 7 Schottmüller H Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1914;31:257
- 8 American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-874
- 9 Moerer O, Quintel M Definition, Epidemiologie und ökonomische Aspekte der Sepsis bei Erwachsenen 2009
- 10 Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29(4):530-538.
- 11 Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *GMS Ger Med Sci*. 2010;8:Doc14. DOI: 10.3205/000103, URN: urn:nbn:de:0183-0001034

- 12 Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010;38(4):1045-1053.
- 13 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536–555.
- 14 Wheeler AP Recent Developments in the Diagnosis and Management of Severe Sepsis. *Chest* 2007;132:1967-1976
- 15 Welton JM, Meyer AA, Mandelkehr L et al. Outcomes of and resource consumption by high-cost patients in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2002;11:467–473
- 16 Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients Ferrer, Artigas, Suarez, et al.: Effectiveness of Treatments for Severe Sepsis 865 admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742–2751.
- 17 Moore LJ, Moore FA Early Diagnosis and Evidence-Based Care of Surgical Sepsis. *J Intensive Care Med* published online 11 July 2011; DOI: 10.1177/0885066611408690
- 18 Vincent JL Clinical sepsis and septic shock – definition, diagnosis and management principles. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:817-824
- 19 Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-155.
- 20 Leibovici L, Shraga I, Drucker M et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244(5):379-386.
- 21 Leone M, Bourgoin A, Cambon S et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462–467
- 22 Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136(5):1237-1248

- 23 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296–327
- 24 Meier-Hellmann A Hämodynamische Stabilisierung durch Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei Sepsis und Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS). *Intensivmed* 2001;38:39–52
- 25 Kortgen A, Niederprum P, Bauer M Implementation of an evidence-based “standard operating procedure” and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(4):943-949.
- 26 Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006;129(2):225-232.
- 27 Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004;32:595-597
- 28 Nguyen HB, Corbett SW, Steele R et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35(4):1105-1112
- 29 Ferrer R, Artigas A, Levy MM et al. Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;299(19):2294-2303
- 30 Pamar A, Langenberg C, Wan L et al. Epidemiology of Septic Acute Kidney Injury. *Current Drug Targets* 2009;10:1169-1178
- 31 Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al. German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):904-909
- 32 Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: ameta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28(1):29-37
- 33 Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am. J. Kidney Dis* 2002;40:875–885
- 34 Ghahrmani N, Shadrou S, Hollenbeak A A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure. *Nephrology* 2008;13,570–578

- 35 Davenport A Dialytic Treatment for Septic Patients with Acute Kidney Injury. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:218-224
- 36 Perl M Akute Lungenschädigung: Prinzip und Perspektiven. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:2578–2581
- 37 Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):568-573
- 38 Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(19):2379-2387
- 39 Annane D, Se'ville V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862-871
- 40 Sprung CL, Annane D, Keh D et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111-124
- 41 Krinsley JS Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471-1478.
- 42 NICE-SUGAR Study Investigators. Finfer S, Chittock DR et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283–1297
- 43 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367
- 44 van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461
- 45 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-139
- 46 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(10):699-709
- 47 Ranieri, VM et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366(22):2055-2064.

- 48 Sakr Y, Reinhart K, Bloos F et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007;98:775-784
- 49 Heyland DK Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? *Crit Care* 2007;11(4):153
- 50 Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118-126
- 51 Forceville X, Laviolle B, Annane D et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007;11(4):R73
- 52 Wagner DP, Knaus W, Harrell F et al. Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit Care Med* 1994;22(9):1359-1372
- 53 Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-597
- 54 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829
- 55 Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-1636
- 56 Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793-1800
- 57 Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710
- 58 Ferreira FL, Bota DP, Bross A et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-1758

- 59 Moreno R, Vincent JL, Matos R et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 1999;25:686–696
- 60 Knichwitz G Kann die Laktatkonzentration immer als Hypoxieparameter interpretiert werden? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37:352-356
- 61 Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-1677
- 62 Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1564–1569
- 63 Mathieu D, Neviere R, Billard V et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352–1356
- 64 Jansen TC, Bommel Jv, Bakker J Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic Health Technology Assessment. *Crit Care Med* 2009;37:2827–2838
- 65 Schulman AM, Claridge JA, Carr G et al. Predictors of patients who will develop prolonged occult hypoperfusion following blunt trauma. *J Trauma* 2004;57:795–800
- 66 Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637–1642
- 67 Bakker J, Gris P, Coffernils M et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221–226
- 68 Shapiro NI, Howell MD, Talmor D et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524–528
- 69 Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007;33:970–977
- 70 Howell MD, Donnino M, Clardy P et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007;33:1892–1899

- 71 Ueno S, Tanabe G, Yamada H et al. Response of patients with cirrhosis who have undergone partial hepatectomy to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. *Surgery* 1998;123:278–286
- 72 Chytra I, Pradl R, Bosman R et al. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multipletrauma patients: A randomized controlled trial. *Crit Care* 2007;11:R24
- 73 Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-746
- 74 White MT, Diebel LN, Ledgerwood AM et al. The Significance of a Serum Creatinine in Defining Renal Function in Seriously Injured and Septic Patients. *Trauma* 2011;70:421-427
- 75 Schortgen F, Girou E, Deye N The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2009;34:2157–2168
- 76 Silvester W, Bellomo R, Cole L Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001;29:1910–1915
- 77 Kierdorf HP, Sieberth HG Continuous treatment modalities in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2001–2008
- 78 Bagshaw SM, George C, Dinu I et al. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;23:1203-1210
- 79 Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H et al Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically Ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051–2058
- 80 Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547–2553
- 81 Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–1554
- 82 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–1310
- 83 Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108–121

- 84 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–353
- 85 Finfer S, Bellomo R, Lipman J et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:589–596
- 86 Padkin A, Goldfrad C, Brady AR et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*.2003;31:2332–2338
- 87 Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580–588
- 88 Silva E, Pedro MA, Sogayar AC et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004;8:251–260
- 89 Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007;33:435–443
- 90 Schmid A, Burchardi H, Clouth J et al. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econom* 2002;3(2):77–82
- 91 Clade H Kompetenzzentren sind zukunftssträftig. Das neue Finanzierungssystem im Akutkrankenhaus zwingt zur internen Umstrukturierung und zum Denken in Funktionen. *Dtsch Ärztebl* 2004;41:2724–2726
- 92 Moerer O, Plock E, Mgbor U et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: An evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007;11:69
- 93 Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005;20:46–58
- 94 Kredel M, Brederlau J, Roewer N et al. Cholestasis and liver dysfunction in critical care patients. *Anaesthesist* 2008;57(12):1172-1182
- 95 Audebert FX, Hanses F, Schneidewind A Epidemiologie der schweren Sepsis an einem deutschen Universitätsklinikum. *Medizinische Klinik* 2007;102:195–202
- 96 Vestéinsdóttir E, Karason S, Sigurdsson SE Severe sepsis and septic shock: a prospective populationbased study in Icelandic intensive care units *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:722–731

- 97 Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ et al. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000;26(2):167-172
- 98 Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC et al. for the CUB-Re'a Network. Current Epidemiology of Septic Shock The CUB-Re'a Network *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:165–172
- 99 Martin GS, Mannino DM, Moss M The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(1):15-21
- 100 Offner PJ, Moore EE, Biffl WL Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg* 1999;134(9):935-938; discussion 938-940
- 101 Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG et al. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. *JAMA* 1999;282(22):2143-2148
- 102 Eachempati SR, Hydo L, Barie PS Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg* 1999;134(12):1342-1347.
- 103 Croce MA, Fabian TC, Malhotra AK et al. Does gender difference influence outcome? *J Trauma* 2002;53(5):889-894
- 104 Yang Y, Yang KS, Hsann YM et al. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care* 2009;25(3):398-405
- 105 Esper AM, Martin GS The impact of comorbid [corrected] conditions on critical illness. *Crit Care Med* 2011;39(12):2728-2735
- 106 Fox AC, Robertson CM, Belt B et al. Cancer causes increased mortality and is associated with altered apoptosis in murine sepsis. *Crit Care Med* 2009;38(3):886-893
- 107 Williams MD, Braun LA, Cooper LM et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004;8(5):291-298
- 108 Danai PA, Moss M, Mannino DM et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006;129(6):1432-1440
- 109 Hutagalung R, Marques J, Kobylka K et al. The obesity paradox in surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2011;37(11):1793-1799
- 110 Hogue CW Jr, Stearns JD, Colantuoni E et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2009;35(7):1152-1170

- 111 Oliveros H, Villamor E Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(3):515-521
- 112 Wurzing B, Dunser MW, Wohlmuth C et al. The association between body-mass index and patient outcome in septic shock: a retrospective cohort study. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(1-2):31-36
- 113 Nasraway SA Jr, Albert M, Donnelly AM et al. Morbid obesity is an independent determinant of death among surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34(4):964-970; quiz 971
- 114 Bercault N, Boulain T, Kuteifan K et al. Obesity-related excess mortality rate in an adult intensive care unit: A risk-adjusted matched cohort study. *Crit Care Med* 2004;32(4):998-1003
- 115 Sakr Y, Madl C, Filipescu D et al. Obesity is associated with increased morbidity but not mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34(11):1999-2009
- 116 Foreman MG, Mannino DM, Moss M Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003;124(3):1016-20
- 117 Esper AM, Moss M, Lewis CA et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(10):2576-2582
- 118 Lopes JA, Jorge S, Resina C et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009;13(2):176-181
- 119 Nfor TK, Walsh TS, Prescott RJ The impact of organ failures and their relationship with outcome in intensive care: analysis of a prospective multicentre database of adult admissions. *Anaesthesia* 2006;61(8):731-738
- 120 Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12(6):158
- 121 Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(5):1166-1169
- 122 Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26(2):148-152
- 123 Uzzan B, Cohen R, Nicolas P et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34(7):1996-2003

- 124 Kibe S, Adams K, Barlow G Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):ii33-40

Tab. 38 SOFA-Score

Organ	Parameter	Punkte			
		1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ [mmHg]/FiO ₂	<400	<300	<200 mit Beatmung	<100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin [μmol/l] oder Ausfuhrmenge [ml/Tag]	100 - 170	171 - 299	300 – 440 200 – 500	>440 NET <200
Leber	Bilirubin [μmol/l]	20 - 32	33 - 101	102 – 204	>204
Herz/ Kreislauf	Blutdruck [mmHg] und Katecholamine	MAP <70	Katecholamine ^a niedrig	Katecholamine ^b mittel	Katecholamine ^c hoch
Blut	Thrombozyten [1000/mm ³]	<150	<100	<50	<20
ZNS	Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	9-6	<6

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

NET: Nierenersatztherapie; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

^a Katecholamine niedrig: Dopamin ≤ 5 μg/kg/min *oder*
Dobutamin (jede Dosis)

^b Katecholamine mittel: Dopamin > 5 μg/kg/min *oder*
Adrenalin ≤ 0,1 μg/kg/min *oder*
Noradrenalin ≤ 0,1 μg/kg/min

^c Katecholamine hoch: Dopamin > 15 μg/kg/min *oder*
Adrenalin > 0,1 μg/kg/min *oder*
Noradrenalin > 0,1 μg/kg/min

Auswertung:

Bei besseren Werten in den Organsystemen: 0 Punkte

Minimum: 0 Punkte; Maximum: 24 Punkte

Tab. 39 Glasgow Coma Scale

Augen	Punkte	Sprache	Punkte	Motorik	Punkte
Spontanöffnen	4	Orientiert	5	Befolgt Aufforderungen	6
Öffnen auf Ansprache	3	Verwirrt, desorientiert	4	Gezielte Schmerzabwehr	5
Öffnen auf Schmerzreize	2	Unzusammenhängende Worte	3	Ungezielte Schmerzabwehr	4
Keine Reaktion	1	Unverständliche Laute	2	Beugesynergien	3
		Keine verbale Reaktion	1	Strecksynergien	2
				Keine Reaktion	1

9.2. Patientenerfassungsbogen

Tab. 40 Datenerfassungsbogen

<u>Datenerfassung</u>	
<u>1. Allgemeine Daten</u>	
Fall:	
Fallnummer:	
Name:	
Geburtsdatum:	
Liegedauer:	
Insgesamt:	
ITS:	
peripher:	
Station:	
Aufnahmediagnose:	
Sepsisdiagnose:	Sepsis infolge Erkr.
	Intern.:
HD:	Chirurg.:
	Urol:
Organversagen:	primär intern.:
	primär chir.:
	elektiv:
	NF:
chirurg. Eingriff:	
elektiv:	
Notfall:	
Entlassungsart:	
Mortalität:	Überlebenszeit in Tagen:
Tag 28:	
<u>2. Spezielle Daten</u>	
<u>Grunderkrankungen:</u>	<u>Begleitdiagnosen:</u>
Art.HT: KHK:	CPR:
Diab.mell.2: HI:	
LuE: LE:	
NE:	
Malignom:	
Adipositas:	
Tx: HIV:	
<u>Respiratorische Insuffizienz:</u>	
an Tag 1 der Sepsis:	Tag der Sepsis:
PaO2/FiO2:	

Beatmungsstunden:	Beatmungstage:	
<u>ANV:</u>		
Kreatininwert	Tag der Sepsis	
1.		
2.		
Vorbestehende chron. NI mit HD:		
Vorbestehende chron NI ohne HD:		
<u>NET</u>	Dauer in d	
kontinuierlich		
diskontinuierlich		
<u>Laboruntersuchungen:</u>		
Parameter	Sepsis 1.Tag:	
PCT (ng/ml)		
CRP (mg/l)		
Leukozyten (x10E9/l)		
Kreatinin (µmol/l)		
Harnstoff (mmol/l)		
Laktat (mmol/l)		
Thrombozyten (10E9/l)		
Bilirubin (µmol/l)		
<u>Infektionsnachweis:</u>		
Fokus	Untersuchungsmaterial	Erregerspektrum
<u>Katecholaminpflicht:</u>		
Tage:		
Gesamtbedarf:		
KG:	Größe:	
<u>Scores:</u>		
APACHE II		
ITS-Tag 1		
SOFA Sepsistag 1		
<u>Leberversagen:</u>		<u>Leberdysfunktion:</u>
Bilirubinwert:	Tag:	
1.		
2.		

9.3. ICD-10 Codierungen

Tab. 41 ICD 10 Codierungen für septische Krankheitsbilder

A40.-	Streptokokkensepsis
A40.0	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe A
A40.1	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe B
A40.2	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe D
A40.3	Sepsis durch Streptococcus pneumoniae
A40.8	Sonstige Sepsis durch Streptokokken
A40.9	Sepsis durch Streptokokken, nicht näher bezeichnet
A41.-	Sonstige Sepsis
A41.0	Sepsis durch Staphylococcus aureus
A41.1	Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken
A41.2	Sepsis durch koagulasenegative Staphylokokken
A41.3	Sepsis durch nicht näher bezeichnete Staphylokokken
	Sepsis durch Haemophilus influenzae
A41.4	Sepsis durch Anaerobier
A41.5-	Sepsis durch sonstige gramnegative Erreger
A41.8	Sonstige näher bezeichnete Sepsis
A41.9	Sepsis, nicht näher bezeichnet
R65.0!	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese ohne Organkomplikationen
R65.1!	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese mit Organkomplikationen
R65.2!	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] nichtinfektiöser Genese ohne Organkomplikationen
R65.3!	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] nichtinfektiöser Genese mit Organkomplikationen
R65.9	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS], nicht näher bezeichnet

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

9.4. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Definitionen der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz [nach 8].....	5
Tab. 2	Diagnosekriterien der S-2k Leitlinien der DSG und der DIVI [11]	6
Tab. 3	Vergleich epidemiologischer Sepsisstudien mit Häufigkeits- und Letalitätsangaben für schwere Sepsis und septischen Schock	18
Tab. 4	Definitionen der einzelnen Organversagen [modifiziert nach 11, 46, 94].....	24
Tab. 5	Liegezeiten in Tagen im innerklinischen Vergleich stratifiziert nach Überlebenden und Verstorbenen, Angaben in Median und Spannweite.....	31
Tab. 6	Liegezeiten für Überlebende und Verstorbene im Vergleich	32
Tab. 7	Letalität im innerklinischen Vergleich	33
Tab. 8	Krankenhausletalität stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht.....	34
Tab. 9	Letalität entsprechend der primären Fachrichtung	34
Tab. 10	Demografische und klinische Charakteristika im nationalen und internationalen Vergleich.....	37
Tab. 11	Häufigkeit und Letalität chronischer Erkrankungen.....	40
Tab. 12	Häufigkeit und Letalität unterschiedlicher Gewichtsklassen entspr. BMI	40
Tab. 13	Häufigkeiten chronischer Erkrankungen im nationalen und internationalen Vergleich.....	41
Tab. 14	Laborparameter am 1.Tag der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks	41
Tab. 15	Häufigkeiten von Organversagen und assoziierte Letalität	42
Tab. 16	Häufigkeiten von Organversagen im nationalen und internationalen Vergleich.....	43
Tab. 17	Anzahl versagender Organe im Vergleich zu anderen Studien	43
Tab. 18	Häufigkeit von Lungenversagen im innerklinischen Vergleich	44
Tab. 19	Häufigkeit von ANV und Nierenersatzverfahren im innerklinischen Vergleich.....	46
Tab. 20	Charakteristika von Patienten mit chronischer Lebererkrankung und/oder akutem Leberversagen.....	47
Tab. 21	Häufigkeiten von akutem Leberversagen und Leberdysfunktion im innerklinischen Vergleich	48
Tab. 22	Gesamtmenge verschiedener Katecholaminen pro Patient.....	49
Tab. 23	Katecholamintherapie im innerklinischen Vergleich	50
Tab. 24	Therapeutische Interventionen im nationalen und internationalen Vergleich.....	50
Tab. 25	APACHE II-Score bei ITS-Aufnahme und SOFA-Score bei Sepsisbeginn bei Überlebenden und Verstorbenen	51
Tab. 26	APACHE II- und SOFA-Score im Vergleich zu anderen Sepsisstudien.....	52
Tab. 27	Laborparameter im Vergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden.....	53
Tab. 28	Einfluss der Anzahl (k) chronischer Erkrankungen auf Liegedauer und Letalität	54
Tab. 29	Einfluss der Anzahl versagender Organe auf Liegedauer und Letalität	55
Tab. 30	Häufigkeiten aller nachgewiesener Mikroorganismen am Sepsisfokus (n=284)	58
Tab. 31	Mikrobiologisch bestätigte Infektionen im Gesamtkollektiv und im innerklinischen Vergleich (n=328).....	59

Tab. 32	Keimspektrum bei Sepsispatienten in verschiedenen Studien.....	61
Tab. 33	Sepsisfoci im nationalen und internationalen Vergleich	61
Tab. 34	Mikrobiologischer Erregernachweis bei Sepsispatienten	61
Tab. 35	Univariate Risikofaktorenanalyse (Cox-Modell).....	63
Tab. 36	Multivariate Risikofaktorenanalyse (Cox-Modell).....	65
Tab. 37	APACHE II-Score	96
Tab. 38	SOFA-Score.....	97
Tab. 39	Glasgow Coma Scale	97
Tab. 40	Datenerfassungsbogen	98
Tab. 41	ICD 10 Codierungen für septische Krankheitsbilder.....	100

9.5. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Schematische Darstellung zur Pathogenese der Sepsis (modifiziert nach [2])	2
Abb. 2	Erster und zweiter Ansatz der Patientenerfassung der A-ITS mit Ausschlussgründen	25
Abb. 3	Erster und zweiter Ansatz der Patientenerfassung der I-ITS mit Ausschlussgründen	26
Abb. 4	Altersverteilung nach Geschlecht	29
Abb. 5	Fachrichtung bei Krankenhausaufnahme.....	30
Abb. 6	Krankenhausentlassungsarten	33
Abb. 7	Kaplan-Meier-Überlebenskurven im innerklinischen Vergleich.....	35
Abb. 8	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Geschlecht	36
Abb. 9	Häufigkeiten chronischer Erkrankungen im Gesamtkollektiv (n=328).....	38
Abb. 10	Häufigkeiten chronischer Erkrankungen im innerklinischen Vergleich.....	39
Abb. 11	Patienten mit k unterschiedlichen chronischen Erkrankungen in % (n=328)	39
Abb. 12	Häufigkeiten von Organversagen im innerklinischen Vergleich.....	42
Abb. 13	Kaplan-Meier Überlebenskurve für Patienten mit und ohne akutes Nierenversagen und für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz	45
Abb. 14	Häufigkeiten unterschiedlicher Nierenersatzverfahren (NEV) und Plasmaaustausch in Prozent bei Patienten mit akutem Nierenversagen	45
Abb. 15	Häufigkeiten verwendeter Katecholamine bezogen auf alle Patienten mit Katecholamintherapie	49
Abb. 16	Verteilung der Patienten auf Untergruppen des APACHE II-Scores mit Darstellung der anteilig Verstorbenen in %.....	51
Abb. 17	Häufigkeiten von APACHE II-Untergruppen im innerklinischen Vergleich.....	52
Abb. 18	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Anzahl chronischer Erkrankungen	54
Abb. 19	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Anzahl versagender Organe	55
Abb. 20	Sepsisfoci mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion (n=197)	56
Abb. 21	Sepsisfoci im innerklinischen Vergleich ($p<0,001$)	57
Abb. 22	Keimspektrum am Sepsisfokus (n=197).....	57
Abb. 23	Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit und ohne mikrobiologischen Keimnachweis während des ITS-Aufenthaltes.....	60

10. Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. habil. Martin Sauer und Herrn Prof. Dr. Mitzner für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Martin Sauer für seine geduldige und tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung meiner Arbeit und seine stets intensive und kontinuierliche Betreuung.

Des Weiteren danke ich den Teams der Archive der internistischen und anästhesiologischen Intensivstationen für die Bereitstellung der Patientenakten und die Nutzung der Räumlichkeiten.

Ich danke ebenfalls Herrn Dr. Henschel als Leiter der internistischen Intensivstation für seine Unterstützung. Herrn Dr. Neiser vom Medizincontrolling danke ich für die Erstellung der Patientenliste entsprechend der ICD-10 Codierungen. Frau Dipl. Math. Helga Krenz vom Institut für medizinische Informatik und Biometrie danke ich für Ihre Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Bei meinem Mann Thomas bedanke ich mich für seine Geduld und Motivation, sowie für seine hilfreiche Unterstützung in allen technischen Belangen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir meinen Ausbildungsweg ermöglicht, und mich in vielerlei Hinsicht unterstützt haben.